



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE



**EVOLUCIÓN CLÍNICA Y BIOQUÍMICA DE PACIENTES CON SÍNDROME NEFRÓTICO
IDIOPÁTICO CORTICORRESISTENTE Y CORTICODEPENDIENTE, POSTERIOR A LA
ADMINISTRACIÓN DE RITUXIMAB**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA**

P R E S E N T A

DRA. PAOLA PLASCENCIA MEDINA

DIRECTOR DE TESIS: DRA. SANTA RAMÍREZ GODÍNEZ

GUADALAJARA, JALISCO FEBRERO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Índice

Resumen	4
Introducción	4
Marco teórico	5
Epidemiología	5
Etiopatogenia	6
Clasificación	9
Diagnóstico	11
Tratamiento	13
Complicaciones del síndrome nefrótico	15
Rituximab en el síndrome nefrótico	16
Planteamiento del problema	20
Objetivos	20
General	20
Específicos	20
Hipótesis	21
Desarrollo del estudio	25
Procesamiento de datos	25
Resultados	26
Discusión	28
Conclusión	29
Limitaciones del estudio	30
Referencia bibliográfica	31

RESUMEN

El síndrome nefrótico (SN) es la glomerulopatía primaria más común en la población pediátrica después de las alteraciones congénitas del tracto urinario y los desórdenes quísticos, siendo un porcentaje menor de etiología secundaria, por ejemplo: amiloidosis, lupus sistémico, y la púrpura de Henöch Schönlein, nefropatía por IgA, infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana, así como por los virus de la hepatitis B y C. En el contexto del síndrome nefrótico idiopático (SNI), se ha observado que la patogénesis se debe a una disfunción inmunológica con la contribución de las células B y el potencial rol de las cadenas de inmunoglobulinas en la modificación de la permeabilidad glomerular. La edad pico de presentación es a los 2 años, y del 70 al 80% ocurre en niños menores de 6 años de edad con adecuada respuesta al uso de esteroides y buen pronóstico a largo plazo. Sin embargo, entre 10% y 20% tiene comportamiento corticorresistente o corticodependiente con mal pronóstico, de los cuales la mitad evoluciona a insuficiencia renal crónica terminal en un plazo de 5 años a pesar de ser manejados con una terapia óptima con prednisona e inmunosupresores y tienen serios efectos adversos con la terapia, para lo cual se ha utilizado Rituximab con reportes de series de casos en los cuales se ha obtenido una respuesta favorable en un 20% a 50% de los casos con un mínimo de 2 dosis y un máximo de 4 dosis semanales de 375 mg/m², permitiendo lograr una remisión sostenida y la interrupción de otras terapias, o al menos disminuir de forma significativa las dosis de estas sin mayores riesgos de infecciones severas.

INTRODUCCIÓN

La primera descripción del SN data del siglo XV, posteriormente, Volhard y Fahr popularizaron el término nefrosis para describir la clasificación de la enfermedad renal bilateral¹. Hoy en día, el SN es reconocido como una causa común de enfermedad crónica en la infancia siendo el síndrome renal más frecuente en pediatría, el cual se debe a un incremento de la permeabilidad de la membrana

basal glomerular¹ y que se caracteriza por edema generalizado, oliguria, proteinuria, hipoalbuminemia (<2.5 g/dl) e hiperlipidemia (colesterol sérico >200 mg/dl). La gran mayoría (>90%) es primario (idiopático), el resto suele ser secundario a enfermedades como amiloidosis, púrpura de Henoch Schönlein, lupus eritematoso sistémico, nefropatía por IgA, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, así como hepatitis B y C más raramente ².

MARCO TEÓRICO

Epidemiología

La incidencia anual de este síndrome se ha estimado en 1 a 3 por cada 100 000 niños menores de 16 años de edad^{2,3}, y la prevalencia acumulativa es de aproximadamente 16 casos en menores de 16 años de edad por cada 100 000

habitantes, en los cuales la causa más común del síndrome nefrótico es el síndrome nefrótico idiopático (SNI)^{4,5}. Existen tres distintas variantes histológicas del SNI: enfermedad de cambios mínimos (ECM), glomeruloesclerosis focal segmentaria (GEFS) y nefropatía membranosa (NM), siendo ésta última más rara en niños⁷. El origen étnico puede afectar la variante histológica y la respuesta al tratamiento inmunosupresor. En particular, los pacientes hispanos y negros son más susceptibles a no tener respuesta al esteroide que los pacientes blancos⁸.

La edad en la presentación inicial tiene un importante impacto en la frecuencia de distribución observándose que 70% de los pacientes con cambios mínimos son menores de 5 años de edad y de un 20% a 30% de los pacientes adolescentes tienen cambios mínimos, mientras que la GEFS se desarrolla en niños con una edad media de 6 años.

1.Murtas, Xianyu Wang, Daniel Muruve, Augusto Vaglio, Davide Martorana, Antonello Pani. Rituximab is a safe and effective long-term treatment for children with steroid and calcineurin inhibitor-dependent idiopathic. *Kidney Int*, 2013; 84 (8): 1025-1035

2.Mohamed El Koumi. Rituximab in Steroid-dependent Nephrotic Syndrome. *IJKD*, 2013; 6 (7), 502-506.

3.Olivia Boyer, Patrick Niaudet. Rituximab in childhood steroid-dependent nephrotic syndrome. *Nat Rev Nephrol*; 2013; 9 (10):562-563

Durante el primer año de vida, los desórdenes congénitos (del nacimiento a los 3 meses de edad) e infantiles (3 a 12 meses de edad), y las infecciones congénitas son más comunes que la ECM y la GEFS ⁸.

Etiopatogenia

La etiología del síndrome nefrótico, a pesar de no ser completamente conocida, puede entenderse como un defecto glomerular primario.

Defecto glomerular primario

La pared capilar glomerular consiste en tres elementos estructurales que constituyen la barrera de permeabilidad selectiva: las células endoteliales separadas por fenestraciones, la membrana basal glomerular hecha de una red de proteínas matriciales y células epiteliales especializadas (podocitos) conectadas unas a otras mediante una red interdigitada de hendiduras de diafragma, en donde normalmente las proteínas del peso de la albúmina (69 kD) y mayores son excluidas de la filtración⁹.

4.Zhihong Zhao, Guixiang Liao, Yongqiang Li, Shulu Zhou, Hequn Zou. The efficacy and safety of rituximab in treating childhood refractory nephrotic syndrome: A meta-analysis. *Sci Rep*, 2015; 5, 1-8.

5.Takahisa Kimata, Masafumi Hasui, Jiro Kino, Tetsuya Kitao, Sohsaku Yamanouchi, Shoji Tsuji. Novel Use of Rituximab for Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome in Children. *Am J Nephrol*, 2013; 38 (6): 483-488.

6.María Villa Huerta, Magdanis Graciela Renovales Salinas, Arizbeth Lorena Hidalgo Galicia, David Cruz Aquino, Tanya Gerardine Prado, Enrique Omar Guadarrama Díaz. Guías clínicas de los padecimientos más frecuentes en nefrología pediátrica. Departamento de nefrología pediátrica, Hospital Infantil de México Federico Gómez, 1-46

7.Pilar Hevia, Vilma Nazal, María Pía Rosati, Lily Quiroz, Claudia Alarcón, Sonia Márquez, Karen Cuevas. Síndrome nefrótico idiopático: recomendaciones de la Rama de Nefrología de la Sociedad Chilena de Pediatría. Parte 2. *Rev Chil Pediatr*. 2015; 86 (5): 366-372.

8. Pilar Hevia, Vilma Nazal, María Pía Rosati, Lily Quiroz, Claudia Alarcón, Sonia Márquez. Síndrome nefrótico idiopático: recomendaciones de la Rama de Nefrología de la Sociedad Chilena de Pediatría. Parte 1. *Rev Chil Pediatr*. 2015; 86 (4): 291-298.

En individuos sanos la interacción entre los tres componentes del filtro glomerular promueve la formación de una barrera de filtración selectiva de proteínas que impide el paso hacia el espacio urinario, observándose en el síndrome nefrótico una condición en la cual ocurre la pérdida de proteínas a través del filtrado glomerular.

Las alteraciones en estas estructuras pueden ocurrir por los siguientes mecanismos:

1. Alteraciones de los componentes del diafragma en hendidura o en interferencia con su estructura
2. Desequilibrio de la actina del citoesqueleto.
3. Alteración de la membrana basal glomerular o de su interacción con el podocito.
4. Alteración de la carga negativa de la superficie del podocito.

La agresión inicial al podocito puede perpetuarse y provocar daño celular progresivo mediado por liberación de citocinas, estrés mecánico, pérdida de polaridad celular y, finalmente, esclerosis glomerular⁹.

9.Serna-Higueta Lina María, Venegas-Ruiz Juan José. Uso de rituximab en pacientes pediátricos con síndrome nefrótico crónico resistente. Experiencia en un centro.IATREIA 2015; 28 (1): 35-43,.

Genética

Algunos pacientes con SNCR muestran mutaciones en genes que codifican para las proteínas podocitarias que constituyen la hendidura de diafragma o el citoesqueleto de los podocitos (*NPHS1*, *NPH2*, *CD2AP*, *TRCP6*, y *ACTN4*); otras se expresan en la membrana basal glomerular (*LAMB2*) o en las mitocondrias (*COQ2*), o que codifican la transcripción de factores necesarios para el desarrollo normal (*WT1*, *LMX1B*)¹⁰.

Las mutaciones genéticas están presentes en el 10-20% de los pacientes con resistencia a esteroides esporádica, y en gran proporción de los pacientes con síndrome nefrótico familiar. Ocasionalmente en aquellos con respuesta a esteroide puede ser vista en más de un miembro de la familia, en los cuales al menos un locus ha sido atribuido al cromosoma 1q25 distinto al gen de la podocina¹⁰.

Factor de permeabilidad circulante

Se ha propuesto la producción de un factor soluble en el síndrome nefrótico como mediador de cambios en la pared capilar que conduce a la albuminuria. La evidencia más fiable viene de los injertos renales, ya que el síndrome nefrótico desaparece cuando un riñón con enfermedad de cambios mínimos es trasplantado a un paciente sin SN¹⁰. La GEFS puede ocurrir (frecuentemente en horas) cuando un riñón normal es trasplantado en un paciente que tiene enfermedad renal crónica terminal debida a GEFS, sin embargo, la naturaleza de este factor permanece desconocida.

Disfunción inmunológica

Se considera que el síndrome nefrótico se debe a un desorden de las células T, donde éstas liberan citocinas que actúan en el glomérulo y que inducen un incremento en la permeabilidad a las proteínas plasmáticas. asociación con el linfoma de Hodgkin y la respuesta al tratamiento con agentes que inhiben la función de los linfocitos T¹⁰.

10. Gabriel Cara-Fuentes, John A. Kairalla, Takuji Ishimoto, Christopher Rivard, Richard J. Johnson, Eduardo H. Garin. Rituximab in idiopathic nephrotic syndrome: does it make sense?. *Pediatr Nephrol*, 2013; 29 (08): 1-7.

La evidencia postula una hipótesis por la ausencia de depósitos inmunes en el glomérulo, la remisión ocurrida seguida de una infección por sarampión (que suprime a los linfocitos T), también sugiere la activación del sistema inmune innato en respuesta a la activación de receptores por productos microbiológicos directamente en los podocitos.

Por otra parte, también se ha propuesto un desbalance en los linfocitos Th17 y las repuestas reguladoras de los linfocitos T que permite la activación persistente de los linfocitos CD80 y Th en los podocitos¹⁰.

La disfunción inmunológica también se ha sugerido por una respuesta cruzada entre linfocitos B y T debido a la respuesta que se ha obtenido con Rituximab, un agente anti linfocitos B.

Clasificación

Síndrome nefrótico primario

El SN primario es una enfermedad glomerular que se manifiesta con algún grado de edema, proteinuria, hipoalbuminemia e hiperlipidemia; todo ocasionado por daño renal, sin causa aparente¹¹.

Síndrome nefrótico secundario

Síndrome nefrótico que se manifiesta con edema, proteinuria, hipoalbuminemia y dislipidemia secundario a una enfermedad de fondo que ocasiona daño renal como parte de sus manifestaciones sistémicas¹¹.

11. Allison A Eddy, Jordan M Symons. Nephrotic síndrome in childhood. Lancet, 2003; 362: 629-636.

Síndrome nefrótico idiopático sensible a corticosteroides

Se caracteriza por lesiones glomerulares de cambios mínimos en la histología durante el estudio de microscopia óptica, con ausencia de depósito de inmunocomplejos en estudio con inmunofluorescencia y fusión extensa de los pedicelos en el examen con microscopio electrónico¹².

Hasta la tercera parte de los niños pueden presentar el antecedente de infección de vías aéreas superiores u otros factores que preceden al inicio del desarrollo del edema generalizado. Otros antecedentes incluyen cuadros alérgicos, medicamentos o algunas inmunizaciones.

Se puede manifestar clínicamente por edema, palpebral, y posteriormente generalizado, con anasarca, ascitis, edema en genitales y puede haber derrame pleural uní o bilateral, pudiendo ocurrir discreta elevación en la creatinina sérica, así como hematuria microscópica hasta en la quinta parte de los casos¹².

Síndrome nefrótico idiopático resistente a corticosteroides

En los niños con síndrome nefrótico resistente al tratamiento con corticosteroides es frecuente el hallazgo de GESF durante el estudio histológico de la biopsia renal¹². El cuadro clínico es semejante al observado en los pacientes con lesiones de cambios mínimos. En ocasiones se observa mayor frecuencia de hipertensión arterial de grado moderado y hematuria microscópica.

De acuerdo a la respuesta terapéutica se clasifica en:

- Corticosensible con brote único o recaídas infrecuentes: máximo 2 recaídas en 6 meses tras la manifestación inicial o más de 3 en un año en cualquier momento evolutivo¹³.
- Recaídas frecuentes: más de 2 recaídas en 6 meses tras la manifestación inicial o más de 3 en un año en cualquier momento evolutivo¹³.

12. Aditi Sinha, Arvind Bagga. Nephrotic Syndrome. Indian J Pediatr, 2012; 79 (8): 1045 – 1055.

- Corticodependiente: 2 o más recaídas al rebajar la dosis de prednisona o recaída en las dos semanas siguientes a su supresión¹³.
- Corticorresistente tardío: cuando después de una de las recaídas no existe remisión tras la corticoterapia habiendo sido corticosensible en su manifestación inicial¹³.

Diagnóstico

Examen de orina

Se ha observado proteinuria selectiva evidenciada por la mayor proporción de albúmina con relación a las inmunoglobulinas, y esta es definida de diferentes maneras: en colecciones de orina de 24 horas como >50 mg/kg o en el caso de adolescentes 3.5 g/24 hrs¹³. Usando orinas recolectadas de 24 horas con >40 mg/hr/m² o 200 mg proteína/mmol creatinina urinaria.

Albúmina

La hipoalbuminemia (<3.5 g/dL) es uno de los hallazgos de laboratorio característicos del síndrome, y se debe fundamentalmente a una pérdida de albúmina a nivel glomerular, reducción de la síntesis hepática y las pérdidas gastrointestinales, aunque éstas últimas sean mínimas.

Dislipidemia

Se observa incremento de los niveles plasmáticos de colesterol (> 200 mg/dL) y triglicéridos (>150 mg/dL) resultantes del aumento de la síntesis hepática de las lipoproteínas. Esto se debe a un aumento de la viscosidad plasmática y a una disminución de su catabolismo, por pérdidas urinarias de albúmina (que causan un aumento de los ácidos grasos que inhiben la enzima lipoproteína-lipasa del tejido adiposo y del suero) y de la enzima lecitincolesterol acetil-transferasa con la consiguiente disminución del aclaramiento de los quilomicrones y las VLDL.

13.Elena Román Ortiz, Santiago Mendizábal Oteiza. Síndrome nefrótico en la infancia. En: M. Antón, L.M. Rodríguez. Nefrología pediátrica, manual práctico. Primera edición. Madrid, España. Medica panamericana. 2010. 97 – Capítulo 12 – 103.

Hematología

Durante la activación del síndrome existen niveles elevados de hematocrito debido a la hemoconcentración, además de anemia normocítica normocrómica en los casos crónicos, en consecuencia a una deficiencia de eritropoyetina.

Electrolitos

En general pueden observarse dentro de su rango normal, o puede existir hiponatremia dilucional, así como pseudohiponatremia en casos de hiperlipidemia.

Estudios complementarios

- Antitrombina III, fibrinógeno, dímero D, factor VIII, proteína C, proteína S (si hay riesgo de trombosis: hipovolemia, ascitis, anasarca, hipoalbuminemia <2g/dL o infección).
- Estudio de complemento C3, C4, C1q, anti ADN, perfil tiroideo.
- Serología vírica: Citomegalovirus, Virus Epstein Barr, herpes virus 6, virus herpes zóster.
- En situaciones de riesgo infeccioso específico: VHB, VHC, VIH.

Indicaciones de biopsia renal¹⁴

La gravedad de la manifestación inicial y la respuesta al tratamiento condicionan las indicaciones de la biopsia renal.

- Alteración en la función renal manifestada por elevación de creatinina, hematuria, hipertensión arterial.

14. Víctor García Nieto, Fernando Santos Rodríguez, Bernardo Rodríguez Iturbe. Nefrología Pediátrica 2da Edición. Febrero 2006, 303-312.

- Edad menor de 1 año o mayor de 12 años.
- Síndrome nefrótico familiar.
- Corticorresistencia.
- Corticodependencia.
- Recaídas frecuentes.
- Previa a la indicación de tratamiento inmunosupresor con anticalcineurínicos o tratamiento prolongado (>24 meses) con anticalcineurínicos.

Tratamiento

Síndrome nefrótico sensible a corticosteroides

Dentro del manejo del SNI se considera a la prednisona como piedra angular del tratamiento induciendo la remisión en 2-4 semanas¹⁵. Aproximadamente 95% de los pacientes con lesiones del tipo de cambios mínimos y 20% con GEFS alcanzan la remisión después de un curso de 8 semanas con prednisona (60 mg/m² diariamente por 4 semanas seguidos de 40 mg/m² en días alternos por 4 semanas).

Síndrome nefrótico con recaídas frecuentes y dependiente de esteroide

Desafortunadamente alrededor de 60% de los pacientes que responde a esteroides experimentan 5 o más recaídas¹⁶. Algunos de estos pacientes pueden ser manejados con bajas dosis de esteroide dadas diariamente o en días alternos. Pero muchos aún recaen, especialmente si tienen infecciones recurrentes y muchos de ellos desarrollan efectos adversos derivados de los esteroides.

15. Luis Velásquez Jones. Tratamiento del síndrome nefrótico idiopático en niños. Boletín Médico del Hospital Infantil de México. 2014; 71 (5): 315-322.

16. V. H. Koch, G. Gordillo Paniagua. Síndrome nefrótico. En: Nefrología pediátrica. Tercera edición. Barcelona, España: Elsevier España, S.L; 2009.284 – Capítulo 18 – 301.

El uso de CPA, clorambucil, CsA y levamisol para reducir el riesgo de recaídas es apoyado por revisiones sistemáticas de ensayos controlados al azar y por recomendaciones basadas en evidencia. Los agentes alquilantes se han usado desde 1950, sin embargo, los niños en el subgrupo de recaídas frecuentes, según se informa, alcanzan una remisión más prolongada con estos agentes, en comparación con los niños con SNCD. El tratamiento con CPA (2.0-2.5 mg/kg diariamente) o clorambucil (0-2 mg/kg) se da generalmente por 8 – 12 semanas, pero debido al riesgo de convulsiones asociadas a clorambucil, la CPA se prescribe con más frecuencia. Aunque por lo regular no se recomienda, un segundo curso de 8 semanas con CPA puede darse sin alcanzar el límite de la dosis acumulada de 200 mg/kg por encima, del cual el incremento de toxicidad gonadal aumenta sustancialmente.

La CsA, un inhibidor de la calcineurina que funciona como ahorrador de esteroide para el tratamiento del síndrome nefrótico sensible a esteroides¹⁶, también se utiliza y alcanza remisiones hasta en el 85% de los pacientes, con dosis de 5 – 6 mg/kg diariamente, a reserva de los probables efectos tóxicos como la nefrotoxicidad.

El levamisol es una droga antihelmíntica con propiedades inmunorreguladoras (2.5mg/kg en días alternos) en niños con síndrome nefrótico con recaídas frecuentes, sin embargo, este fármaco tiene efectos tóxicos (leucopenia, anormalidades hepáticas), incluyendo casos raros de agranulocitosis, vasculitis y encefalopatía.

Síndrome nefrótico idiopático resistente a esteroides

Algunos pacientes (alrededor del 20-25%) con SNI con GEFS responde en un curso de 8 semanas con altas dosis de corticosteroides. Aunque el tratamiento con esteroide es normalmente continuado más allá de 8 semanas a pesar de la resistencia a éstos¹⁷.

17. Guía de práctica clínica: Diagnóstico y tratamiento del síndrome nefrótico primario en niños. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2013.

La indicación para el uso de agentes alquilantes es controversial, con remisiones entre 25 al 30%. Los inhibidores de la calcineurina, especialmente la CsA, se han convertido en los agentes de segunda línea más comúnmente utilizados¹⁷. Se observa que el 20-30% de los pacientes pediátricos con GEFS responden a la CsA, donde el 12% alcanzan la remisión completa y el 70% alcanza remisión parcial. Para alcanzar estas remisiones, las concentraciones plasmáticas necesitan ser mayores que en los pacientes con respuesta a esteroides, y necesitan varios años de tratamiento¹⁸. Solo algunos casos anecdóticos han reportado éxito con el uso de tacrolimus después de la falla al tratamiento con ciclosporina, de la cual comúnmente se da un curso de 6 meses.

Tratamiento del edema

Restricción de sal en caso de edema moderado o severo. La perfusión de albúmina (1g/kg) aumenta la presión oncótica y moviliza el líquido intersticial hacia los capilares, aumentando la volemia¹⁸. Los diuréticos (de asa o la combinación de diuréticos que actúen en diferentes sitios de la nefrona) se administran al terminar la infusión de albúmina, y se continúan en dosis divididas durante las 24 horas ya que el efecto de la albúmina dura un día.

Vacunas

Se recomienda la inmunización contra la varicela y el neumococo, esperando 3 meses sin medicamento inmunosupresor antes de la vacunación para mejorar la eficacia de la respuesta inmunológica¹⁸.

Complicaciones del síndrome nefrótico

Complicaciones infecciosas

- Peritonitis. Se presenta del 2-6% de forma espontánea por bacterias como *S. pneumoniae*, al igual que la celulitis, y es debido a la disfunción en la opsonización dependiente del complemento en contra de microorganismos encapsulados¹⁹.

18. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis. Kidnet Int Suppl, 2012;2(2):1-274.

Complicaciones tromboembólicas.

Los pacientes con síndrome nefrótico se encuentran en riesgo significativo de presentar trombosis, con complicaciones reportadas en hasta el 40% de los adultos, y del 1.8 al 5% de los niños. Los factores predisponentes suelen ser el uso de diuréticos, tratamiento con esteroides, la inmovilización y la presencia de catéteres¹⁹.

Enfermedad cardiovascular

Los niños con síndrome nefrótico a largo plazo expuestos a esteroides pueden presentar dislipidemia (triglicéridos >150 mg/dL, colesterol total >200 mg/dL), estrés oxidativo, hipertensión, hipercoagulabilidad y anemia¹⁹.

Otras complicaciones médicas

La pérdida urinaria de proteína de unión de la vitamina D, una proteína de 59 kD acarreadora de 25 hidroxicolecalciferol, puede causar deficiencia de vitamina D y, raramente, hiperparatiroidismo secundario. Otras complicaciones potenciales incluyen efectos tóxicos de los medicamentos, hipotiroidismo, y lesión renal aguda¹⁹.

Rituximab en el síndrome nefrótico refractario

Hace más de 40 años se tenía la hipótesis de que el SN era un desorden primario de la función de las células T, donde las células B inducen a la activación de las células T, la mediación del daño autoinmune independiente de anticuerpos y la expresión de moléculas coestimuladoras y citocinas, manteniendo así la activación de las células T en enfermedades autoinmunes^{19,20}.

19.Pietro Ravani, Alberto Magnasco, Alberto Edefonti, Luisa Murer, Rossella Rossi, Luciana Ghio. Short-Term Effects of Rituximab in Children with Steroid- and Calcineurin-Dependent Nephrotic Syndrome: A Randomized Controlled Trial. CJASN, 2011, (6) 1-8.

20.Kazumoto Iijima, Mayumi Sako, Kandai Nozu. Rituximab for nephrotic syndrome in children. Clin Exp Nephrol, 2017; 21:193-202.

El Rituximab (RTX) es un anticuerpo quimérico, monoclonal contra el antígeno CD20, expresado durante varios estadios en el desarrollo de las células B. La unión de RTX al antígeno CD20 causa una rápida depleción de las poblaciones de células B, y ha sido utilizado para el tratamiento de enfermedades autoinmunes (vasculitis, leucemia linfocítica crónica, linfoma no Hodgkin y artritis reumatoide)²⁰.

El antígeno CD20 es un canal de calcio expresado en las células B durante su maduración, en precursores de células B y células B maduras^{20,21}. Aunque su función no es clara, su unión a Rituximab o a otros anticuerpos monoclonales anti CD20 *in vitro* activa su apoptosis vía toxicidad mediada por el complemento, y dependiente de citotoxicidad que depende de anticuerpos, esto conlleva a una rápida depleción de células B²³. Después de la unión a Rituximab, el CD20 es traslocado en un grupo de lípidos, donde la señalización a través de tirosin cinasa, proteínas cinasas activadoras de mitógeno y fosfolipasa C, median la inhibición del crecimiento de células B o las lleva a la apoptosis²².

Debido a que las células B activan a las células Th a través de la presentación de antígenos, su depleción podría alterar la función de las células T o la expansión de su subpoblación^{22,23}.

20.Kazumoto Iijima, Mayumi Sako, Kandai Nozu. Rituximab for nephrotic syndrome in children. Clin Exp Nephrol, 2017; 21:193-202.

21.Osama Y Safdar, Adila Aboualhameael, Jameela A Kari. Rituximab for troublesome cases of childhood nephrotic syndrome. WJCP, 2014; 3(4): 69-75.

22.Gulati A. Sinha A. Jordan SC, Hari P. Dinda AK. Sharma S, et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and dependent nephrotic syndrome: multicentric report. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5 (12): 2207-12.

23.Pietro Ravani, Roberta Rossi, Alice Bonanni, Robert R. Quinn, Felice Sica, Monica Bodria. Rituximab in Children with Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A multicenter, Open-Label, Noninferiority, Randomized Controlled Trial. Clin J Am Soc Nephrol, 2015; 26, 1-8.

Recientemente se informó además que el RTX se une directamente a la esfingomielina fosfodiesterasa 3b en los podocitos preservando su expresión que resulta en la prevención de la apoptosis con mejoría en la proteinuria²⁴.

Es así como varios autores sugieren que los pacientes con síndrome nefrótico tienen una deficiencia en la regulación de la función de las células T. Esto es motivo por el cual muchos nefrólogos pediatras han optado por la administración de RTX. Ya que en distintos estudios se ha podido corroborar la eficacia del mismo al observarse una disminución de la proteinuria en hasta 42% de la basal²⁵ con disminución del número de recaídas en hasta un 70% u 80% al año²⁵, junto a una mejoría significativa en la evolución y la calidad de vida de estos pacientes.

24. Markus J. Kemper, Jutta Gellermann, Sandra Habbig, Rafael T. Krmar, Katalin Dittrich, Therese Jungraithmayr. Long-term follow-up after rituximab for steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transpl*, 2012; 5 (5), 1910-1915.

25. Koichi Kamei, Mari Okada, Mai Sato, Takuya Fijimaru, Masao Ogura, Makiko Nakayama. Rituximab treatment combined with methylprednisolone pulse therapy and immunosuppressants for childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 2014; 29 (7), 1181-1187.

Justificación

Los pacientes con síndrome nefrótico sin respuesta a ningún tratamiento son candidatos a la administración de Rituximab, ya que se ha demostrado, según estudios, que hasta un 40% responde, encontrándose una remisión total o parcial del SN. Esto los lleva a mejorar su calidad de vida, disminuir los ingresos hospitalarios por recaídas y procesos infecciosos predispuestos por el síndrome nefrótico y a mejorar la dinámica familiar, ya que el niño se incluye de nueva cuenta a todas sus actividades cotidianas. Por lo tanto las familias se reintegran a sus actividades sociales y laborales.

Aproximadamente el 80 - 85% de los niños menores de 6 años son corticosensibles, y el resto presentará algún tipo de resistencia a los mismos. Del 15 - 20% restante, un 10% responderá al manejo con otras terapias y entre el 3 – 5% no responderá a ninguna de ellas. Esto condicionará a que el paciente tenga una evolución tórpida llegando a presentar insuficiencia renal.

A nivel nacional, así como institucional, el conocimiento generado por la realización de este trabajo es de utilidad ya que brindará la información de la evolución de estos pacientes, lo cual permitirá otorgar un manejo o un tratamiento en forma adecuada. El hospital de pediatría es considerado de alta especialidad, por lo que todos los pacientes que son portadores de síndrome nefrótico que se encuentran en segundo nivel en nuestra entidad federativa (al igual que en otros estados que corresponden a todo el noroeste del país, como del estado de Michoacán y Colima) son referidos para continuar con el protocolo de estudio y el tratamiento, ya que son pacientes con SN sin respuesta a tratamiento habitual. En la actualidad se cuenta con todos los medicamentos para que el paciente sea atendido de acuerdo a las fases de dichos tratamientos. Iniciándose con el tratamiento habitual, que es a base de esteroide, continuando con inmunosupresores, citotóxicos y finalmente Rituximab a los que no presentan respuesta alguna a los tratamientos señalados.

Este proyecto de investigación puede ser vulnerado debido a que la información clínica no esté plasmada en su totalidad en el expediente clínico, al igual que los pacientes no acudan en tiempo y forma a la toma de sus estudios de laboratorio.

La presente investigación se encuentra de acuerdo con las políticas y los objetivos del Instituto Mexicano del Seguro Social y la UMAE hospital de pediatría del CMNO.

Planteamiento del problema

El síndrome nefrótico es la glomerulopatía más frecuente en la edad pediátrica, en la cual del 80 - 85% de los niños menores de 6 años son corticosensibles, y el resto presentará algún tipo de resistencia al manejo habitual en sus diferentes fases. Esto los hace candidatos a la administración de Rituximab, y así evitar la evolución hacia la insuficiencia renal crónica terminal. Sin embargo, a nivel nacional e institucional no contamos con estudios que describan la evolución clínica y bioquímica de los pacientes con síndrome nefrótico corticodependiente y corticorresistente con mala respuesta al tratamiento previo y que se les administró Rituximab, en comparación con la literatura a nivel internacional.

Pregunta de investigación: ¿Cuál es la evolución clínica y bioquímica de pacientes con síndrome nefrótico idiopático corticorresistente y corticodependiente, posterior a la administración de Rituximab?

Objetivos:

General

Determinar la evolución clínica y bioquímica de pacientes con síndrome nefrótico idiopático corticorresistente y corticodependiente, posterior a la administración de Rituximab.

Específicos

- a) Describir las características sociodemográficas de los pacientes con SNCD y SNCR, atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO.
- b) Identificar las lesiones histopatológicas encontradas en las biopsias renales de los pacientes con SNCD y SNCR.
- c) Identificar el tipo y tiempo de administración de los medicamentos aplicados a los pacientes con SNCD y SNCR, antes de la prescripción de Rituximab.

d) Analizar la evolución clínica y bioquímica de los pacientes con SNCD y SNCR, posterior a la administración de Rituximab.

e) Describir el motivo y número de hospitalizaciones de los pacientes con SNCD y SNCR posterior a la administración de Rituximab.

Hipótesis: La evolución clínica y bioquímica de pacientes con síndrome nefrótico idiopático corticorresistente y corticodependiente mejora posterior a la administración de Rituximab.

Material y métodos

a) Tipo y diseño de estudio: Descriptivo bidireccional

b) Universo de estudio: Pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome nefrótico idiopático sin respuesta a tratamiento, atendidos en el servicio de nefrología de la UMAE de pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente del IMSS.

c) Cálculo muestral: Pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome nefrótico idiopático sin respuesta al tratamiento previo con esteroide, inmunosupresores del tipo de inhibidores de la calcineurina y de agentes alquilantes. No se requiere cálculo de muestra, ya que se incluirá a todos los pacientes con SNCR y SNCD que cumplan con los criterios de inclusión.

Muestreo por conveniencia

No probabilístico, de casos consecutivos

d) Criterios de selección:

Criterios de inclusión

Pacientes de 2 a 15 años de edad, que son atendidos en el servicio de Nefrología de la UMAE de pediatría del CMNO del IMSS con diagnóstico de síndrome nefrótico idiopático corticodependiente, es decir con 2 o más recaídas al disminuir la dosis de prednisona o con recaída en las 2 semanas siguientes a su supresión, y aquellos con diagnóstico de síndrome nefrótico corticorresistente con persistencia del síndrome clínico y/o bioquímico pese al tratamiento.

Pacientes con expediente clínico electrónico completo.

Pacientes con adecuado apego al tratamiento.

Criterios de exclusión:

Pacientes que estén cursando con proceso infeccioso agudo.

Pacientes con mal apego a tratamiento

Criterios de eliminación:

Pacientes con abandono del tratamiento

e) Variables:

Clasificación del síndrome nefrótico.

Tratamiento previo con esteroide, medicamentos inmunosupresores o agentes alquilantes.

Actividad de la enfermedad.

Número de recaídas.

Parámetros bioquímicos de la biometría hemática, química sanguínea, perfil de lípidos y proteinuria en recolección de orina de 24 horas.

Clínica y Parámetros bioquímicos de la biometría hemática, química sanguínea, perfil de lípidos y proteinuria en recolección de orina de 24 horas.

f) Definición de variables

- *Edad*: variable cuantitativa discreta, es el tiempo transcurrido desde el nacimiento, con unidad de medición en años, con prueba estadística a través de media y desviación estándar.
- *Sexo*: variable cualitativa nominal dicotómica, con unidad de medición de acuerdo a sexo masculino o femenino, es la condición orgánica de los seres humanos que distingue a un hombre de una mujer, mediante pruebas estadísticas con frecuencias y porcentajes.
- *Clasificación del síndrome nefrótico*: variable cualitativa nominal, definida como la clasificación de acuerdo con la respuesta al tratamiento con esteroide, medida a través de la presencia de edema, proteinuria en rango nefrótico y dislipidemia, con pruebas con pruebas estadísticas como frecuencias y porcentajes.
- *Actividad de la enfermedad*: variable cualitativa nominal, definida como las manifestaciones clínicas y bioquímicas propias de la enfermedad en un punto de su evolución, con pruebas estadísticas a través de frecuencias y porcentajes.
- *Tratamientos previos*: variable cualitativa nominal, que se define como el conjunto de medios utilizados para lograr la remisión de la enfermedad, medida a través del uso de esteroides, inhibidores de la calcineurina y agentes alquilantes, con pruebas estadísticas como la media y desviación estándar.
- *Número de recaídas*: variable cualitativa discreta, que se define como la reaparición de la enfermedad en el curso de la convalecencia, medida por la presencia de proteinuria $>40\text{mg}/\text{m}^2/\text{hr}$, edema y hiperlipidemia, a través de pruebas estadísticas como media y desviación estándar.
- *Hemoglobina*: variable cuantitativa continua, medida por g/dL, definida como pigmento rojo contenido en los hematíes de la sangre, y para la cual se utilizarán pruebas estadísticas como media y desviación estándar.
- *Plaquetas*: variable cuantitativa discreta, medida a través de miles/ mm^3 , definida como número total de plaquetas en una muestra de sangre, utilizando como pruebas estadísticas media y desviación estándar.

- *Leucocitos*: variable cuantitativa discreta, medida a través de miles/UI, siendo el número total de neutrófilos en una muestra de sangre, con pruebas estadísticas a través de la media y desviación estándar.
- *Glucosa*: variable cuantitativa discreta, medida a través de gr/dL, definida como los gramos de glucosa en una muestra de sangre, para lo cual se utilizarán pruebas estadísticas como la media y desviación estándar.
- *Urea*: variable cuantitativa continua medida como mg/dL, definiéndose como los miligramos de urea en una muestra de sangre, utilizando para ello pruebas de estadísticas a través de media y desviación estándar.
- *Creatinina*: variable cuantitativa continua, que se mide en mg/dL, y que se define como miligramos de creatinina en una muestra de sangre, para lo cual se utilizarán pruebas estadísticas como media y desviación estándar.
- *Ácido úrico*: variable cuantitativa continua, cuya unidad de medición es a través de mg/dL, definiéndose como los miligramos de ácido úrico contenidos en una muestra de sangre, para lo cual se utilizarán la media y desviación estándar.
- *Proteinuria*: variable cuantitativa continua, medida en mg/m²/hr, que se define como la cantidad de proteínas contenida en una muestra de orina, utilizando la media y desviación estándar como pruebas estadísticas.
- *Colesterol*: variable continua, medida a través de mg/dL, para lo cual se utilizarán pruebas estadísticas como media y desviación estándar definiéndose como los miligramos de colesterol total una muestra de sangre.
- *Triglicéridos*: variable continua medida en mg/dL, definida como miligramos de triglicéridos en una muestra de sangre, utilizándose pruebas estadísticas como desviación estándar y la media.
- *Tasa de filtrado glomerular*: variable cuantitativa continua, medida en ml/min/1.73 m², que se define como cálculo de fluido filtrado por unidad de tiempo a través de los capilares glomerulares hacia el espacio de Bowman, con pruebas estadísticas a través de la media y desviación estándar.

Desarrollo del estudio o procedimientos:

- El estudio se llevó a cabo a través de la selección de todos los pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico idiopático, corticodependiente o corticorresistente que acudieron al servicio de hospitalización de nefrología pediátrica para aplicación del medicamento, que cumplan con los criterios de inclusión. Se recabaron los resultados de los estudios bioquímicos para su control, tales como examen general de orina, recolección de orina de 24 horas con cuantificación de proteínas, biometría hemática, química sanguínea y perfil de lípidos previos a la administración de Rituximab y posterior a la misma.

Procesamiento de datos y aspectos estadísticos

- Se analizaron las variables cualitativas como frecuencia y porcentaje, y las variables cuantitativas como medias, desviación estándar y rango de acuerdo con la distribución de datos con el paquete estadístico SPSS v. 24.0.

RESULTADOS

Para la realización de este estudio se seleccionó el período comprendido de enero de 2018 a octubre de 2019. En este período se obtuvo un total de 10 pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico idiopático con comportamiento corticorresistente y corticodependiente, con un variado espectro de lesiones histológicas de acuerdo a las biopsias realizadas como parte de su estudio.

De estos se observó que 3 de ellos correspondió al sexo femenino, los restantes 7 pacientes al sexo masculino, entre las edades de 8 a 12 años, con una media de edad de 11.7 años.

Para conocer el diagnóstico histológico se revisaron los reportes de patología contenidos en los expedientes clínicos, en los cuales se observó que las lesiones prevalentes fueron la proliferación mesangial y la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, cada una formando parte del 50%, respectivamente.

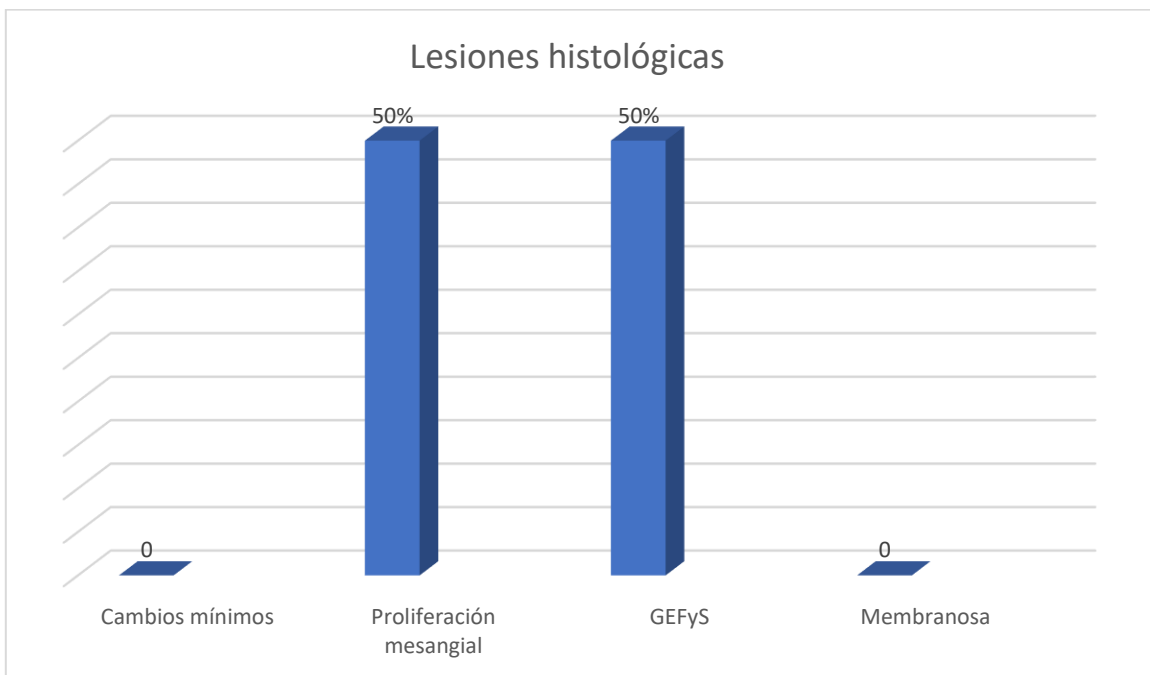


Fig. 1 Lesiones histológicas observadas en los reportes de patología de las biopsias realizadas a los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente o corticodependiente

La clasificación del síndrome nefrótico de acuerdo a la respuesta a esteroides que mayor se observó fue el síndrome nefrótico corticorresistente en un 70%, mientras que el síndrome nefrótico corticodependiente formó parte del 30% de los pacientes incluidos en este estudio.

Los diez pacientes incluidos en el periodo comprendido de enero de 2018 hasta la fecha, tuvieron actividad bioquímica del síndrome nefrótico, y de éstos hasta el momento sólo cinco concluyeron el primer mes de seguimiento después de la administración de la 4ta dosis de Rituximab, observándose que sólo uno de ellos (20%) logró la remisión completa, un paciente (20%) obtuvo remisión parcial y tres de ellos continuó con proteinuria en rango nefrótico (60%). De estos pacientes el 100% recibió un tratamiento inicial con esteroide, que al no responder adecuadamente, pasó a las siguientes líneas de tratamiento con inhibidores de la calcineurina (10%), agentes alquilantes (90%) e inhibidores de la síntesis de novo de purinas (50%).

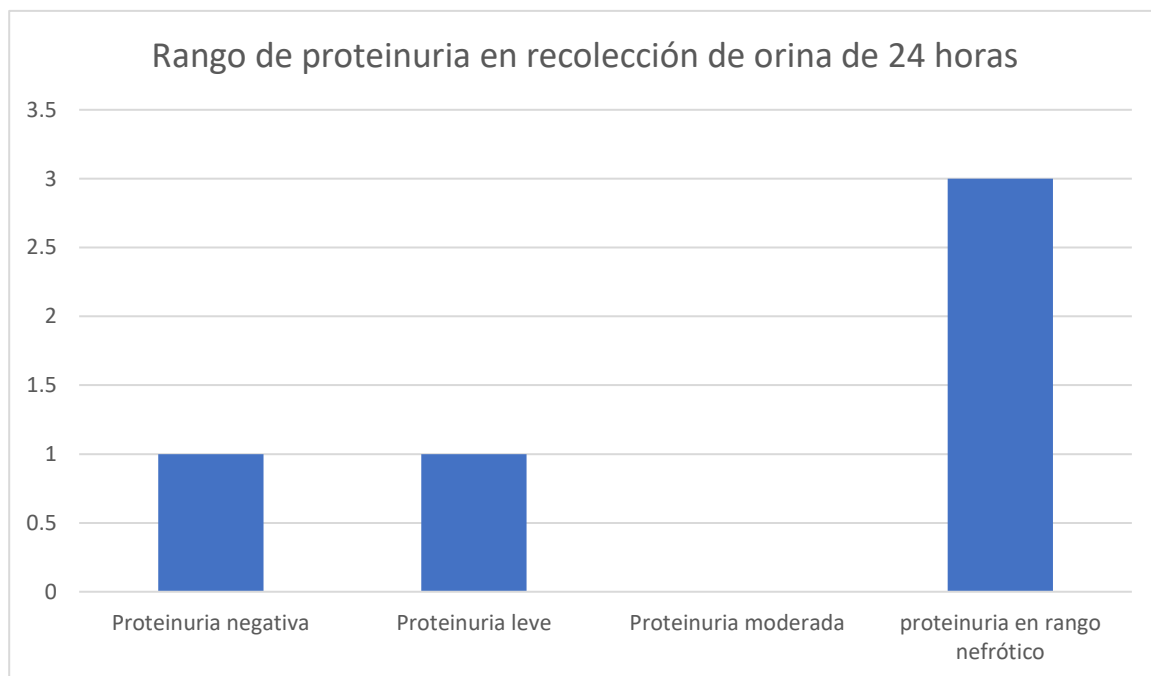


Fig. 2 Rango de proteinuria en recolección de orina de 24 horas un mes posterior la administración de Rituximab

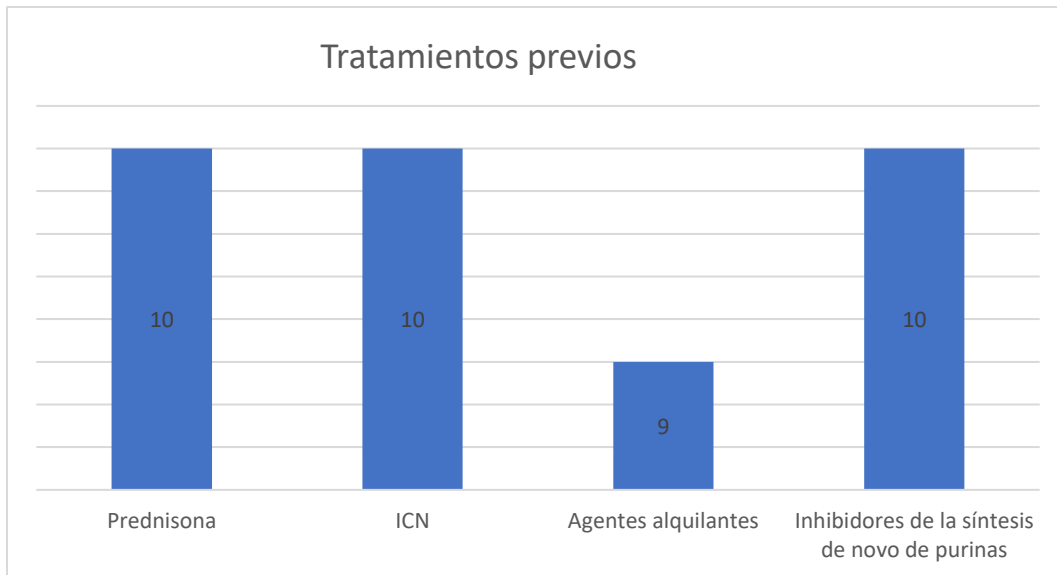


Fig. 3 Tratamientos utilizados previa administración de Rituximab

El número de recaídas se situó entre 6 y 9 a decir por los padres de los pacientes, sin embargo no se contó con un registro fidedigno ya que la mayoría de dichos episodios no se encontraron documentados en sus antecedentes puesto que el comienzo de la terapia con esteroide se inició por medio particular o bien, en otras instituciones de servicios de salud.

En cuanto a los estudios bioquímicos los cuales incluyeron la citología hemática, la química sanguínea, el perfil de lípidos, el examen general de orina y la recolección de orina de 24 horas, se observó una media de hemoglobina de 11.98 gr/dL, hematocrito de 45.75%, plaquetas de 408 mil, leucocitos de 10 730, glucosa 84.25 g/dL, urea de 27 mg/dL, creatinina de 0.5 mg/dL, ácido úrico 6.3 mg/dL, proteinuria de 67.95 mg/m²/hora, colesterol de 202.3 mg/dL, triglicéridos de 143.33 mg/dL y una TFG de 104.87 ml/min/1.73m².

Discusión

Se logró la revisión de 10 expedientes clínicos correspondientes a los pacientes incluidos en el periodo de enero de 2018 hasta la fecha, con el fin de describir la evolución clínica y bioquímica de estos pacientes después de la administración de Rtuximab, como última línea de tratamiento para prevenir o frenar el deterioro de la función renal que finalmente culminará en enfermedad renal crónica, y lo que conlleva su tratamiento en esta etapa. De ellos, hasta el momento, cinco pacientes

concluyeron el periodo de seguimiento a un mes posterior a la administración de la 4ta dosis de Rituximab, de los cuales se observó que sólo un paciente logró la remisión completa del síndrome, uno de ellos logró la remisión parcial, y el resto (3) continuó con proteinuria en rango nefrótico.

Uno de los diez pacientes culminó la administración de las 4 dosis de Rituximab, sin embargo perdió el seguimiento al cumplir los 16 años, edad en la que dejan de tratarse los pacientes en esta unidad, para ser enviados al servicio de nefrología de adultos para continuar con su manejo.

Nueve pacientes, a pesar de tener síndrome nefrótico activo, demostrado por los estudios de laboratorio obtenidos, aún conservaron la función renal estable, y solo uno de ellos presentó deterioro de la función renal al igual que nula respuesta al manejo con Rituximab.

Conclusión

En este estudio se observó que todos los pacientes incluidos debutaron con síndrome nefrótico en edad habitual, y conforme a la respuesta a esteroide, siendo el manejo de primera línea, la mayoría tuvo comportamiento corticorresistente, y en total la glomeruloesclerosis focal y segmentaria junto con la proliferación mesangial fueron las lesiones encontradas tanto en pacientes corticorresistentes como en los corticodependientes.

Durante su evolución se encontró también que todos ellos, excepto uno, recibió manejo escalonado iniciando con esteroide, posteriormente con inhibidor de la calcineurina, y cinco de ellos con inhibidor de la síntesis de novo de purinas, antes de iniciar tratamiento con un agente alquilante, sin observarse respuesta o muy poca al uso de estos medicamentos, por lo que requirieron la administración de Rituximab como última opción de tratamiento para tratar de evitar y/o frenar la progresión a la falla renal.

Finalmente se observó que de cinco pacientes, al cabo de un mes después de la administración de la cuarta dosis de Rituximab, sólo uno logró la remisión completa, otro respondió parcialmente, y tres de ellos continuó con proteinuria en rango nefrótico, y de éstos últimos uno ya contaba con falla renal.

Por lo anterior no es posible llegar, aún, a una conclusión completa para decidir si vale la pena seguir o no administrando este medicamento anti CD 20, puesto que de la muestra de 10 pacientes, que conforman un 10% de todos los que no responden a esteroide como tratamiento de primera línea, sólo cinco de ellos contaron con información completa al cabo de un mes posterior a la administración del ciclo completo de RTX de cuatro dosis de 375 mg/m², por lo que será necesario continuar con su seguimiento por lo menos a 6 y 12 meses, como se realizó en estudios llevados a cabo en otros centros en donde se llegó a la conclusión de que

RTX lograba la remisión hasta de 12 meses, luego de administrarse ciclos similares a los que se otorgaron en nuestra unidad.

Limitaciones del estudio

Dentro de las limitaciones a las que se enfrentó la realización de este estudio se encontraron aquellas relacionadas con la falta de consignación de datos en la historia clínica de los pacientes, por ejemplo el número de recaídas, ya sea por omisión durante su desarrollo, o bien, por falta de información fidedigna por parte de los padres o los cuidadores de los pacientes. Por otra parte la falta de apego y la pérdida del seguimiento de los pacientes fue otra de las causas que evitaran su inclusión en el estudio para enriquecer aun más la muestra

Referencia bibliográfica

- 1.Murtas, Xianyu Wang, Daniel Muruve, Augusto Vaglio, Davide Martorana, Antonello Pani. Rituximab is a safe and effective long-term treatment for children with steroid and calcineurin inhibitor-dependent idiopathic. *Kidney Int*, 2013; 84 (8): 1025-1035.
- 2.Mohamed El Koumi. Rituximab in Steroid-dependent Nephrotic Syndrome. *IJKD*, 2013; 6 (7), 502-506.
- 3.Olivia Boyer, Patrick Niaudet. Rituximab in childhood steroid-dependent nephrotic syndrome. *Nat Rev Nephrol*; 2013; 9 (10):562-563
- 4.Zhihong Zhao, Guixiang Liao, Yongqiang Li, Shulu Zhou, Hequn Zou. The efficacy and safety of rituximab in treating childhood refractory nephrotic syndrome: A meta-analysis. *Sci Rep*, 2015; 5, 1-8.
- 5.Takahisa Kimata, Masafumi Hasui, Jiro Kino, Tetsuya Kitao, Sohsaku Yamanouchi, Shoji Tsuji. Novel Use of Rituximab for Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome in Children. *Am J Nephrol*, 2013; 38 (6): 483-488.
- 6.María Villa Huerta, Magdanis Graciela Renovales Salinas, Arizbeth Lorena Hidalgo Galicia, David Cruz Aquino, Tanya Gerardine Prado, Enrique Omar Guadarrama Díaz. Guías clínicas de los padecimientos más frecuentes en nefrología pediátrica. Departamento de nefrología pediátrica, Hospital Infantil de México Federico Gómez, 1-46.
- 7.Pilar Hevia, Vilma Nazal, María Pía Rosati, Lily Quiroz, Claudia Alarcón, Sonia Márquez, Karen Cuevas. Síndrome nefrótico idiopático: recomendaciones de la Rama de Nefrología de la Sociedad Chilena de Pediatría. Parte 2. *Rev Chil Pediatr*. 2015; 86 (5): 366-372.

8. Pilar Hevia, Vilma Nazal, María Pía Rosati, Lily Quiroz, Claudia Alarcón, Sonia Márquez. Síndrome nefrótico idiopático: recomendaciones de la Rama de Nefrología de la Sociedad Chilena de Pediatría. Parte 1. Rev Chil Pediatr. 2015; 86 (4): 291-298.
9. Serna-Higueta Lina María, Venegas-Ruiz Juan José. Uso de rituximab en pacientes pediátricos con síndrome nefrótico crónico resistente. Experiencia en un centro. IATREIA 2015; 28 (1): 35-43,.
10. Gabriel Cara-Fuentes, John A. Kairalla, Takuji Ishimoto, Christopher Rivard, Richard J. Johnson, Eduardo H. Garin. Rituximab in idiopathic nephrotic syndrome: does it make sense?. Pediatr Nephrol, 2013; 29 (08): 1-7.
11. Allison A Eddy, Jordan M Symons. Nephrotic syndrome in childhood. Lancet, 2003; 362: 629-636.
12. Aditi Sinha, Arvind Bagga. Nephrotic Syndrome. Indian J Pediatr, 2012; 79 (8): 1045 – 1055.
13. Elena Román Ortiz, Santiago Mendizábal Oteiza. Síndrome nefrótico en la infancia. En: M. Antón, L.M. Rodríguez. Nefrología pediátrica, manual práctico. Primera edición. Madrid, España. Medica panamericana. 2010. 97 – Capítulo 12 – 103.
14. Víctor García Nieto, Fernando Santos Rodríguez, Bernardo Rodríguez Iturbe. Nefrología Pediátrica 2da Edición. Febrero 2006, 303-312.
15. Luis Velásquez Jones. Tratamiento del síndrome nefrótico idiopático en niños. Boletín Médico del Hospital Infantil de México. 2014; 71 (5): 315-322.

16. V. H. Koch, G. Gordillo Paniagua. Síndrome nefrótico. En: Nefrología pediátrica. Tercera edición. Barcelona, España: Elsevier España, S.L; 2009.284 – Capítulo 18 – 301.
17. Guía de práctica clínica: Diagnóstico y tratamiento del síndrome nefrótico primario en niños. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2013.
18. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis. Kidnet Int Suppl, 2012;2(2):1–274.
19. Pietro Ravani, Alberto Magnasco, Alberto Edefonti, Luisa Murer, Rossella Rossi, Luciana Ghio. Short-Term Effects of Rituximab in Children with Steroid- and Calcineurin-Dependent Nephrotic Syndrome: A Randomized Controlled Trial. CJASN, 2011, (6) 1-8.
20. Kazumoto Iijima, Mayumi Sako, Kandai Nozu. Rituximab for nephrotic syndrome in children. Clin Exp Nephrol, 2017; 21:193-202.
21. Osama Y Safdar, Adila Aboualhameael, Jameela A Kari. Rituximab for troublesome cases of childhood nephrotic syndrome. WJCP, 2014; 3(4): 69-75.
22. Gulati A. Sinha A. Jordan SC, Hari P. Dinda AK. Sharma S, et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and dependent nephrotic syndrome: multicentric report. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5 (12): 2207-12.
23. Pietro Ravani, Roberta Rossi, Alice Bonanni, Robert R. Quinn, Felice Sica, Monica Bodria. Rituximab in Children with Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A multicenter, Open-Label, Noninferiority, Randomized Controlled Trial. Clin J Am Soc Nephrol, 2015; 26, 1-8.

24. Markus J. Kemper, Jutta Gellermann, Sandra Habbig, Rafael T. Krmar, Katalin Dittrich, Therese Jungraithmayr. Long-term follow-up after rituximab for steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transpl*, 2012; 5 (5), 1910-1915.

25. Koichi Kamei, Mari Okada, Mai Sato, Takuya Fijimaru, Masao Ogura, Makiko Nakayama. Rituximab treatment combined with methylprednisolone pulse therapy and immunosuppressants for childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 2014; 29 (7), 1181-1187.