



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**FACTORES ASOCIADOS A DESARROLLO DE RESISTENCIA
O DEPENDENCIA A INHIBIDORES DE CALCINEURINA EN
PACIENTES CON SINDROME NEFRÓTICO CORTICO-
RESISTENTE Y CORTICO-DEPENDIENTE**

T E S I S

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

PEDIATRÍA

P R E S E N T A :

DRA. VICTORIA GONZÁLEZ ROJAS



DIRECTOR DE TESIS: DR. TEODORO SAÚL VALVERDE ROSAS

**DIRECTOR METODOLÓGICO: DRA. MARÍA INÉS DEL PILAR
GARCÍA ROCA**

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2022



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.

DEDICATORIA.

Quiero dedicarle este trabajo:

A mis padres por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad; por enseñarme siempre a hacer las cosas bien, aunque el camino para lograrlas fuera más largo y difícil, pero al final satisfactorio. Muchos de mis logros se los debo a ustedes, entre ellos este sueño de toda la vida que por fin se cumple, ser pediatra.

A mis abuelos, por siempre ser partícipes de mis logros y caídas, por alentarme siempre a ser mejor y por hacerme la nieta más feliz por tenerlos a ustedes. Abuelo, a pesar de que hace tiempo no estás conmigo, debo decirte: lo logramos.

Y finalmente a Dios, por ponerme en este camino, por darme la fortaleza de seguir adelante y por poner a las personas correctas en mi vida, gracias.

INDICE

	Página
1. Introducción.....	1
2. Marco teórico	2
3. Planteamiento del problema	20
4. Pregunta de investigación	21
5. Justificación	22
6. Objetivos	23
7. Hipótesis	23
8. Metodología	24
9. Resultados	28
10. Discusión	41
11. Conclusiones	44
12. Limitaciones del estudio	45
13. Logística de estudio	45
14. Cronograma de actividades	46
15. Bibliografía	47
16. Anexos.....	50

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome nefrótico es la glomerulopatía primaria más frecuente en pediatría. La etiología idiopática constituye el 90% de los casos entre niños de 2 – 12 años de edad. Tiene una incidencia de 2 – 7 casos nuevos por cada 100,000 niños por año, con una prevalencia de 15 casos por cada 100,000 niños. Se presenta principalmente entre los 2 – 8 años de edad con una incidencia máxima entre los 3 – 6 años, siendo 2 veces más frecuente en el sexo masculino¹.

Puede ser de etiología primaria (idiopático, genético, congénito) o secundaria (glomerulonefritis, enfermedades sistémicas, infecciosas, neoplasias, fármacos)

La mayoría de los niños con síndrome nefrótico idiopático responde a tratamiento con esteroides, pero aproximadamente el 20% son cortico-resistentes, 2/3 presentarán recaídas de la enfermedad en los 2 primeros meses de tratamiento y 60% dependencia a esteroides.¹

La necesidad de tratamientos prolongados confiere mayor morbilidad debido a los efectos secundarios de los fármacos utilizados para el manejo de este síndrome. Los niños con síndrome nefrótico cortico-sensible y con histología de enfermedad por cambios mínimos mantienen una función renal normal, caso contrario ocurre con los niños con síndrome nefrótico cortico-resistente, cortico-dependiente y con una histología renal diferente a enfermedad por cambios mínimos, los cuales presentan mayor riesgo de fallo renal a los 5 años del diagnóstico entre el 30 – 50% de los casos.

La evolución, la histología renal y la respuesta al tratamiento abarcan un amplio espectro de posibilidades, por lo que los pacientes pueden mostrar grandes diferencias en cuanto al pronóstico, tratamiento y el riesgo de enfermedad renal crónica.

La respuesta a corticoides y la evolución determinan la necesidad de uso de otras terapias en pauta secuencial según la eficacia y seguridad de estos fármacos.

2. MARCO TEÓRICO

El síndrome nefrótico es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la niñez y es la forma clínica más frecuente de las nefropatías glomerulares. Se define por la presencia de criterios clínicos y de laboratorio, tales como, proteinuria (>40 mg/m²/hr) relación proteinuria/creatinina urinaria ≥2 mg/mg / >3+ proteinuria en tira reactiva), hipoalbuminemia (< 2.5 gr/dl) y edema², que generalmente se acompañan de hiperlipidemia, oliguria y alteraciones endócrinas.

Es consecuencia de un daño a la barrera de filtración glomerular, la cual se encuentra conformada por los podocitos; estas células tienen una habilidad limitada para multiplicarse y regenerarse, por lo que son altamente vulnerables a cualquier lesión, lo que conlleva a una pérdida de la permeabilidad selectiva de la barrera de filtración glomerular al paso de proteínas a través de la pared del capilar glomerular. Esta pérdida de proteínas a través de la orina, origina la serie de alteraciones que caracterizan al síndrome nefrótico³.

Tiene una incidencia de 2 – 7 casos por cada 100,00 niños y se presenta con mayor frecuencia entre los 3 – 6 años (70 – 80% menores de 6 años) y en el sexo masculino, con una relación de 2:1³

Clasificación

1. Según la etiología (Tabla I):

Síndrome nefrótico primario	Síndrome nefrótico secundario
<ul style="list-style-type: none">• Idiopático• Congénito <3 meses• Del primer año de vida	<ul style="list-style-type: none">• Otras nefropatías<ul style="list-style-type: none">- Glomerulonefritis aguda- Púrpura de Schönlein-Henoch- Nefropatía IgA- Síndrome de Alport• Enfermedades sistémicas<ul style="list-style-type: none">- Vasculitis- Lupus eritematoso sistémico- Artritis reumatoide- Diabetes mellitus- Amiloidosis- Síndrome Hemolítico Urémico• Enfermedades infecciosas (VHB, VHC, CMV, VEB, VIH, malaria)• Neoplasias (leucemia, linfoma Hodgkin)• Fármacos (AINE, sales de oro, D-penicilamina, captopril)

Tabla I. Clasificación etiológica del síndrome nefrótico

2. Según la respuesta al tratamiento (Tabla II):

Síndrome nefrótico cortico-sensible	Aquellos pacientes que presentan remisión completa tras 4 – 6 semanas con tratamiento esteroideo a dosis estándar 60 mg/m ² /día o 2mg/kg/día máximo 60mg/día (80 – 90%). ²
Síndrome nefrótico cortico-resistente	Aquellos pacientes con falta de remisión completa dentro de las 4 – 6 semanas de tratamiento con prednisona a dosis estándar (10 – 20%). ²
Síndrome nefrótico cortico-dependiente	Aquellos pacientes que presentan recaída mientras se continua con tratamiento esteroideo con dosis bajas o que presentan recaída 2 semanas después de suspender el tratamiento esteroideo. ²
Síndrome nefrótico de recaídas frecuentes	Aquellos pacientes que presentan 2 o más recaídas en 6 meses tras la manifestación inicial, o 4 o más recaídas en un año en cualquier momento de la evolución. ²⁰

Tabla II. Clasificación de la respuesta al tratamiento del síndrome nefrótico

3. Según la histología renal:

- Enfermedad de cambios mínimos
- Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
- Glomerulonefritis membrano-proliferativa (Proliferación mesangial difusa)

Dentro de la histología renal, la etiología primaria del síndrome nefrótico se debe en el 83% de los casos a enfermedad de cambios mínimos¹⁷, seguida por glomeruloesclerosis focal y segmentaria (7 – 10%) y glomerulonefritis membrano-proliferativa (5%), aumentando la prevalencia de estas 2 últimas con la edad, siendo más frecuentes en la adolescencia.

Dentro del 80 – 90% de los casos, los pacientes presentan respuesta adecuada a tratamiento con esteroides. El 93% de los pacientes que responden favorablemente a tratamiento esteroideo presentan una histología de enfermedad de cambios mínimos, y se encontró que el 25 - 50% de los pacientes con glomerulonefritis membrano-proliferativa y glomeruloesclerosis focal y segmentaria también respondían a tratamiento esteroideo¹²

Características clínicas

La mayoría de los niños presentan antecedente de infección de vías aéreas superiores. Dentro de las manifestaciones clínicas que nos llevan a sospechar de esta entidad se encuentra el edema, principal síntoma de esta entidad, el cual se vuelve clínicamente detectable cuando la retención hídrica excede el 3 – 5% del peso corporal, característicamente es de predominio matutino, se presenta principalmente en zonas de declive, pero es dependiente de la posición del paciente, puede ser periorbitario, labio-

escrotal o producirse en miembros pélvicos, llegando a presentar, en las formas severas ascitis, derrame pleural, derrame pericárdico y anasarca.

Existen 2 mecanismos sobre el origen de este edema (Tabla III). El primero de ellos, es el mecanismo de “underfill” el cual propone que esta pérdida de proteínas a través de la orina, conduce a un estado de hipoalbuminemia, lo cual disminuye la presión oncótica en los vasos sanguíneos causando fuga del líquido intravascular al espacio intersticial. El segundo mecanismo, “overflow” comenta que esta disminución del volumen intravascular por pérdidas a tercer espacio activa al sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que produce un aumento en la reabsorción de sodio a nivel renal, y por lo tanto aumento en el volumen intravascular. Es por esta razón que una de las estrategias de manejo en el síndrome nefrótico es la restricción hídrica y salina, además de asociarse la administración de un diurético de asa.³

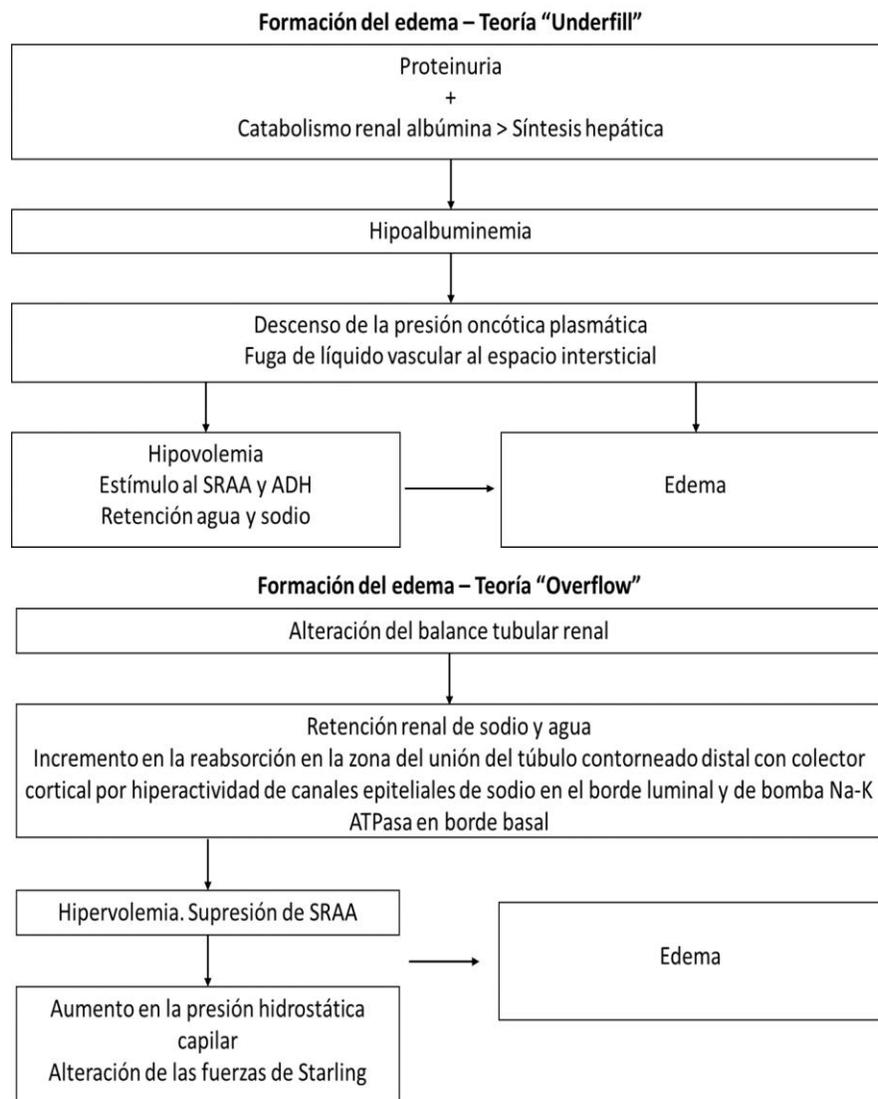


Tabla III. Fisiopatología del edema en el síndrome nefrótico

Signos menos frecuentes son: hematuria (25%), hipertensión arterial (20%) e insuficiencia renal (3%), que se asocian con lesión renal subyacente¹. Algunos pacientes pueden llegar a desarrollar derrame pleural con o sin disnea. Es frecuente la presencia de dolor abdominal el cual obliga a descartar la presencia de peritonitis primaria, además de estar asociado a edema intestinal que puede producir diarrea.

Los pacientes con esta entidad son más susceptibles a infecciones por disfunción inmune de las células T y B, por la pérdida urinaria de inmunoglobulinas y complemento, lo que confiere un mayor riesgo de presentar peritonitis primaria, celulitis, neumonía, meningitis y sepsis.

Es reconocido que existe un estado de hiperlipidemia resultante de un aumento en la síntesis hepática de colesterol, triglicéridos y lipoproteínas, además de que la albúmina por sí misma transporta colesterol en el torrente sanguíneo, y que ésta al estar disminuida no puede transportarlo, por lo que existen niveles elevados en plasma, lo que junto con el desarrollo de la hipertensión arterial (Por hiper- o hipo-volemia) confieren riesgo cardiovascular

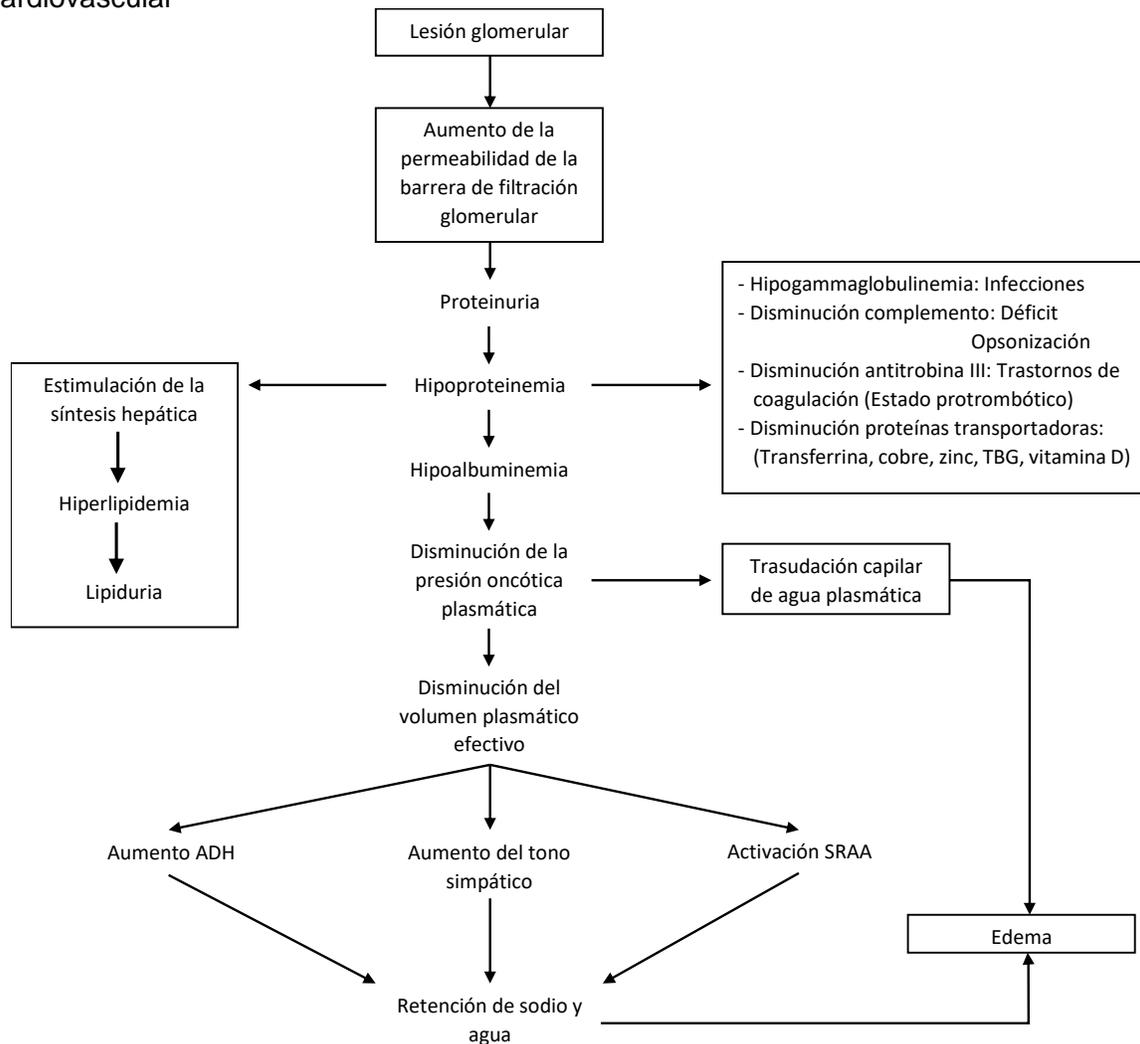


Tabla IV. Fisiopatología y manifestaciones del síndrome nefrótico

Diagnóstico

El abordaje inicial en niños con sospecha de esta patología debe incluir una historia clínica minuciosa y una adecuada exploración física que pueda descartar etiología secundaria de este síndrome. Es necesario complementar este abordaje con estudios de laboratorio, tales como un análisis de orina que nos cuantifique proteínas y creatinina, biometría hemática, electrolitos séricos, pruebas de función renal, niveles de albúmina, niveles de colesterol y triglicéridos.

Anamnesis	Examen físico
<ul style="list-style-type: none"> - Antecedentes familiares de síndrome nefrótico, nefropatías o enfermedad renal crónica - Antecedentes personales: Atopia, infección viral, bacteriana o parasitaria, vacunación reciente 	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de peso, talla, temperatura, presión arterial - Grado y localización de edema - Signos clínicos de complicaciones: disnea, fiebre, dolor abdominal, ascitis, taquicardia, infecciones - Manifestaciones extrarrenales de síndrome nefrótico secundario (Exantemas, púrpura, signos articulares)
Estudios de laboratorio	
<ul style="list-style-type: none"> - Biometría hemática - Pruebas de función renal: Urea, creatinina, ácido úrico - Electrolitos séricos y urinarios - Proteínas totales - Albúmina - Perfil lipídico - Proteinuria de 24 horas, índice proteína/creatinina (micción aislada), examen general de orina, urocultivo - Valorar radiografía de tórax si existen edemas importantes, ultrasonido renal y abdominal 	<ul style="list-style-type: none"> * Estudios especiales: - Perfil tiroideo - Serologías: VHB, VHC, VEB, CMV, VVZ, VHH-6, parvovirus B19 - Antitrombina III, fibrinógeno, dímero D, proteína C y S - Inmunoglobulinas - Complemento C3, C4, C1q - ANA, AntiDNA

Tabla V. Diagnóstico de síndrome nefrótico

Es necesario conocer la tasa de filtrado glomerular al momento del diagnóstico, ya que es un predictor de riesgo a largo plazo para falla renal. Además de esto, al momento del diagnóstico y durante el tratamiento hay que cuantificar el grado de proteinuria que permita definir la respuesta parcial o completa, o bien la ausencia de remisión al manejo⁹

Pacientes que sean clasificados con cortico-resistencia, cortico-dependencia o recaídas frecuentes requieren evaluación secundaria con biopsia renal, estimación de la tasa de filtrado glomerular y cuantificación de la excreción urinaria de proteínas.

Características de laboratorio

1. Análisis de orina:

La proteinuria es el signo clínico de la lesión podocitaria. Las cifras en rango nefrótico son definidas como >50 mg/Kg/día o >40 mg/m²/hr. Puede ser detectada mediante pruebas de tira reactiva con 3 o 4+.

El sedimento urinario puede tener o no cilindros hialinos, granulosos y/o hemáticos en pacientes con proteinuria masiva. La hematuria microscópica está presente en el 20% de los casos y no tiene significancia pronóstica. La excreción urinaria de sodio es baja (<5 mmol/día), la cual se encuentra asociada a la retención de sodio y al edema¹⁹.

2. Química sanguínea:

Las proteínas plasmáticas caen en el 80% de los pacientes debajo de 50 g/L y debajo de 40 g/L en el 40% de los pacientes. La concentración de albúmina generalmente se encontrará debajo de 20 g/L, pudiendo llegar a ser menor de 10 g/L. Entre otras proteínas, las inmunoglobulinas IgG e IgA disminuyen, las lipoproteínas y el fibrinógeno aumentan, mientras que la antitrombina III se reduce¹⁹.

La hiperlipidemia es consecuencia del aumento en la síntesis hepática de colesterol, triglicéridos y lipoproteínas, a su vez, existe una disminución en el catabolismo de las lipoproteínas debido a una disminución en la actividad de la lipoproteína lipasa, además de una actividad disminuida del receptor de LDL y aumento en la pérdida urinaria de HDL, motivo por el cual existe elevación plasmática de colesterol total y colesterol LDL, lo que contribuye a un aumento en el riesgo cardiovascular¹⁹.

Las concentraciones de nitrógeno ureico en sangre y creatinina se encuentran por lo general dentro del rango normal o aumentan en relación con la reducción de la tasa de filtrado glomerular.

Biopsia renal

Se indica en niños menores de 1 año y mayores de 12 años con sintomatología típica. La indicación principal es la falla a la respuesta al tratamiento esteroideo para determinar el tipo histológico causante de la patología renal, además de estar indicada en pacientes que presentan recaída antes de considerar la terapia alternativa con agentes anticalcineurínicos. Dentro de las recomendaciones para la realización de la biopsia renal se encuentran¹:

Al momento del diagnóstico:

- Edad mayor de 12 años o menor de 1 año de edad.
- Hematuria persistente o macroscópica.
- Hipertensión arterial.
- Enfermedad renal.
- Trastorno de la función renal refractaria a la corrección del volumen.
- Síndrome nefrótico familiar
- Elevación de creatinina
- Hipocomplementemia

En el curso evolutivo de la enfermedad

- Respuesta a tratamiento desfavorable, corticorresistencia tardía
- Previa a la indicación de tratamiento inmunosupresor con anticalcineurínicos
- Tratamiento prolongado (>24 meses) con anticalcineurínicos

Valorar individualmente

- Síndrome nefrótico con recaídas frecuentes
- Síndrome nefrótico cortico-dependiente

Cambios mínimos	Representa alrededor del 85 - 90% de todos los casos de síndrome nefrótico idiopático. Se define por la ausencia de anomalías glomerulares al microscopio de luz y fusión difusa de los pedicelos de los podocitos en la microscopía electrónica ^{1,23} . La inmunofluorescencia suele ser negativa o con mínimos depósitos. La fusión de los pedicelos de podocitos es generalizada y constante; su extensión está estrechamente relacionada con el grado de proteinuria
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	Representa el 5 - 15% de todos los casos de síndrome nefrótico idiopático. Las lesiones glomerulares afectan a una proporción variable de glomérulos y siempre predominan en la corteza más profunda en la unión cortico medular, se caracteriza por un proceso de cicatrización irreversible en los glomérulos ²³ . La resistencia a la terapia con esteroides ha sido reportada en 70% de los pacientes y la progresión a falla renal terminal ha sido reportada en hasta el 60% de los casos después de 10 años de seguimiento ¹⁹ .

<p>Proliferación mesangial y difusa</p>	<p>Representa el 3 - 5% de todos los casos de síndrome nefrótico idiopático.</p> <p>Existe un marcado aumento en la matriz mesangial asociada con hiper celularidad, la cual está relacionada con una mayor tasa de progresión a la insuficiencia renal^{19,23}.</p>
--	--

Tabla VI. Tipos histopatológicos

Pruebas genéticas

En pacientes con síndrome nefrótico que no responde a tratamiento esteroideo se recomienda realizar pruebas genéticas que permitan confirmar o descartar mutaciones en los genes NPHS2 (Podocina), WT1 (Proteína tumoral de Wilms 1) y NPHS1 (Nefrina), los cuales son los genes mayormente implicados en el 42%, 16% y 13% de los pacientes con síndrome nefrótico de causa genética respectivamente²⁹.

La presencia de una mutación causante de una lesión estructural glomerular se debe sospechar por una presentación precoz, ausencia de respuesta a tratamiento y baja recurrencia postrasplante. Las manifestaciones clínicas son generalmente graves, producen gran morbimortalidad y precisan de tratamiento de sustitución de la función renal en el primer año de evolución.

Este abordaje permite conocer formas genéticas de síndrome nefrótico resistente a esteroides que pueden ser susceptibles de tratamiento, evita la necesidad de una biopsia renal y permite una suspensión temprana de tratamiento esteroideo e inmunosupresor para evitar efectos adversos por su uso prolongado, permite un asesoramiento genético preciso, además de permitir un diagnóstico y un manejo adecuado de manifestaciones extrarrenales de estas mutaciones.

Complicaciones

1. Infecciones:

El 60% de las muertes en niños con síndrome nefrótico son atribuibles a infecciones. Los factores que explican este riesgo aumentado a presentar infecciones es la pérdida de inmunoglobulinas, principalmente IgG, a través de la orina, así como pérdida de factores de complemento que condicionan una opsonización deficiente.

Las infecciones bacterianas son frecuentes en niños con síndrome nefrótico idiopático, siendo el principal microorganismo aislado *Streptococcus pneumoniae*. Otros microorganismos aislados son: *E. coli*, *Haemophilus influenzae tipo B*, *Staphylococcus aureus* y otros gram negativos. Los pacientes pueden desarrollar peritonitis (Más frecuente), meningitis, neumonía, celulitis. No están indicados los antibióticos profilácticos, la recomendación es tratar precozmente las infecciones bacterianas¹, así como asegurar el cumplimiento del calendario vacunal general y hacer énfasis en la aplicación de vacuna antineumocócica conjugada 23-valente.

Dentro de las infecciones causadas por virus, la varicela se observa a menudo en niños pequeños y conlleva una gran mortalidad si no se inicia tratamiento antiviral oportunamente. En pacientes quienes no cuentan con inmunidad frente al VVZ, se recomienda la vacunación contra este virus, además de asegurar contar con vacuna contra influenza.

2. Hipovolemia:

La sepsis, diarrea, uso de diuréticos y recaídas pueden precipitar la hipovolemia, presentándose los niños con dolor abdominal, hipotensión arterial, extremidades frías y hemoconcentración.

3. Falla renal aguda:

La función renal se encuentra dentro de los límites normales al momento de la presentación inicial. Una reducción en la tasa de filtrado glomerular, secundario a hipovolemia, infección o trombosis (Venosa renal bilateral) es frecuente. La insuficiencia renal aguda es transitoria, reversible y presenta un retorno rápido a la normalidad tras corregir el evento causante.

4. Trombosis:

Los pacientes presentan riesgo de desarrollar complicaciones tromboembólicas por el estado protrombótico existente secundario a la pérdida urinaria de antitrombina III y al incremento en la síntesis hepática de factores procoagulantes como fibrinógeno, factor V y factor VIII, aunado a factores de riesgo tales como: hipovolemia, inmovilización, infecciones, presencia de catéteres, etc.

La mayoría de estas complicaciones se presentan los primeros 3 meses tras el inicio de la sintomatología y los niños mayores de 12 años presentan más riesgo de presentarlas. La incidencia de complicaciones tromboembólicas se encuentra cerca del 3% y ocurre con mayor frecuencia en territorio venoso que en arterial. Los principales sitios donde se ha visto desarrollo de trombosis son vena renal, seno sagital y arteria pulmonar.

La trombosis de la vena renal debe sospecharse en casos con hematuria macroscópica súbita o insuficiencia renal aguda. La ecografía Doppler muestra un aumento de tamaño de los riñones y la ausencia de flujo sanguíneo en la vena renal.

5. Crecimiento:

El crecimiento puede verse seriamente afectado en los niños con síndrome nefrótico. Una de las causas es el uso prolongado de esteroides, los cuales causan efectos inhibitorios directos sobre el metabolismo del colágeno en los tejidos periféricos, además de influir en la secreción y la acción de hormonas tiroideas, hormona del crecimiento y esteroides sexuales.

El agotamiento de las hormonas debido a las pérdidas urinarias es una posible causa del retraso en el crecimiento, debido a la pérdida de la proteína de unión a vitamina D, lo que causa deficiencia de esta vitamina y aumenta el riesgo de presentar enfermedad ósea. El

hipotiroidismo relacionado con la pérdida urinaria de proteínas yodadas se ha observado y puede ser corregido.

6. Enfermedad renal crónica (ERC):

Se define como daño renal o la tasa de filtración glomerular (TFG) inferior a 60 ml/min/1.73m² durante al menos 3 meses, siendo a la vez progresiva e irreversible. El daño renal es generalmente identificado por anormalidades en la sangre y la orina, pruebas de imagen y si es necesario la biopsia renal.

El síndrome nefrótico idiopático es una de las causas más comunes de enfermedad renal crónica en la población pediátrica y se asocia con una alta tasa de morbilidad, incluyendo la alta tasa de recurrencia, hospitalizaciones, medicamentos con efectos secundarios graves, y el riesgo potencial de progresión a enfermedad renal crónica¹⁹.

La principal diferencia entre los pacientes con cortico-sensibilidad y cortico-resistencia es que los pacientes que no responden a esteroides tienden a desarrollar insuficiencia renal crónica terminal. Esta complicación se produce en el 50% o más de los pacientes resistentes a esteroides después de un seguimiento de 10 años.

Múltiples análisis han demostrado que los factores de riesgo para progresión a enfermedad renal crónica son: una mayor edad al momento del diagnóstico, resistencia temprana a esteroides, presencia de hematuria, hipertensión arterial, glomeruloesclerosis focal y segmentaria como histopatología renal (9.25 veces más riesgo) y resistencia a inmunosupresores (4.3 veces más de riesgo).

Pronóstico

La respuesta a tratamiento esteroideo es el factor pronóstico más importante. El pronóstico a largo plazo es bueno en los pacientes que responden a la terapia con corticoesteroides, con más del 80% de los casos que no presentan recaídas de la enfermedad tras 8 años de seguimiento¹⁷. Las recaídas frecuentes de la enfermedad ocurren en aproximadamente 60% de los pacientes, causando mayor morbimortalidad por complicaciones de la enfermedad y efectos secundarios del tratamiento, siendo la principal causa de muerte en estos pacientes el desarrollo de infecciones graves.

El pronóstico entre los pacientes con resistencia a esteroides, la minoría de pacientes con enfermedad por cambios mínimos y la mayoría con glomeruloesclerosis focal y segmentaria, es menos prometedor, ya que presentan deterioro en la calidad de vida, aumento en la incidencia de eventos tromboembólicos, hipertensión, infecciones graves, dislipidemia y muerte.

Además, los pacientes refractarios a tratamiento tienen 50% más de riesgo de progresión a enfermedad renal crónica terminal dentro de los primeros 5 años posteriores al diagnóstico¹⁷.

Tratamiento

Objetivos del tratamiento

El objetivo principal del tratamiento es lograr y mantener una remisión de la enfermedad y disminuir la progresión del daño renal, logrado a través de un balance entre los riesgos y beneficios de los medicamentos eficaces en su manejo³.

Remisión completa	Se define como proteinuria menor a 4 mg/m ² /hr por 3 días consecutivos, un índice proteinuria/creatinina urinaria <0.2 mg/mg, albúmina sérica ≥3.5 gr/dl o menos de 1+ proteinuria en tira reactiva. ^{7, 12, 14}
Remisión parcial	Se define como la persistencia de proteinuria en rango no nefrótico 4 – 40 mg/hr/m ² , con una relación proteinuria/creatinina urinaria entre 0.2 – 2 mg/mg, albúmina sérica 2.5 - 3 gr/dl ⁶ o una reducción mayor o igual al 50% del valor al momento del diagnóstico ^{7,12,14}
Ausencia de respuesta	Está definida como persistencia de proteinuria en rango nefrótico >40 mg/hr/m ² , con una relación proteinuria/creatinina urinaria>2 mg/mg e hipoalbuminemia <2.5 gr/dl ⁷ .
Fracaso al tratamiento	Está definido en aquellos pacientes que no presentan respuesta tras 6 meses de tratamiento, en quienes persiste la nefrotoxicidad o en aquellos que fallecen.

Tabla VII. Definición de respuesta a tratamiento

La falta de remisión del síndrome nefrótico cortico-resistente (10%) predispone a un 30 – 50% de los casos a progresión hacia una enfermedad renal crónica, de los cuales 5% progresará a enfermedad renal crónica terminal³ y 60 – 85% remitirán con uso de inhibidores de calcineurina, tratamiento inmunosupresor de segunda línea.

Esteroides orales

La primera línea de manejo es con esteroides orales, los cuales se ha demostrado que reducen la mortalidad en un 3%²⁴. La acción de los glucocorticoides se explica por la regulación de la expresión génica del receptor de glucocorticoide en el citosol, el cual activa genes de citocinas anti-inflamatorias y suprime genes de citocinas pro-inflamatorias. Recientemente se ha visto, que se relacionan con la supresión de la función de las células T y la estabilización del citoesqueleto de los podocitos¹⁹.

En cuanto a la elección del esteroide oral, prednisona o prednisolona, estos son equivalentes, son usados en la misma dosis y ambos han sido indicados indistintamente en estudios controlados aleatorizados, por lo que todas las referencias posteriores a corticoides orales son a prednisona o prednisolona. Es importante tener en cuenta los efectos adversos relacionados al uso de esteroides, tales como aumento de peso, obesidad, alteraciones en el crecimiento, disminución en la densidad mineral ósea, cataratas, alteraciones en el comportamiento, hipertensión, supresión adrenal, así como aumento en el riesgo de presentar infecciones graves por el estado de inmunocompromiso.

Las guías KDIGO recomiendan para la terapia inicial con esteroides vía oral una dosis diaria de prednisona a 60 mg/m²/día o 2 mg/kg/día (Máximo 60 mg/día) durante 4 – 6 semanas, seguido de 40 mg/m²/día o 1.5 mg/kg/día en días alternados durante 2 – 5 meses, y posteriormente disminución gradual de la dosis^{3,12}. La duración total del tratamiento con esteroides debe ser al menos por 12 semanas.

Según International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC), el 95% de los pacientes, presentan una respuesta eficaz al manejo con corticoesteroides al demostrar resolución de la proteinuria tras 4 semanas de tratamiento diario con esteroides y 100% tras otras 3 semanas de terapia con esteroides en días alternos^{1,13}, sin embargo 40 – 50% de estos pacientes presentarán recaídas.

El manejo de los pacientes con recaída es reiniciar el esteroide oral a una dosis diaria de prednisona a 60 mg/m²/día o 2 mg/kg/día (Máximo 60 mg/día) hasta presentar tira reactiva para proteinuria negativa por 3 días consecutivos, posteriormente una dosis de 40 mg/m²/día o 1.5 mg/kg/día en días alternados²³.

Dentro del 80 – 90% de los casos, los pacientes presentan respuesta adecuada a tratamiento con esteroides, pero existe un 20% de casos, que no presentarán mejoría, lo que clasifica a los pacientes como cortico-dependientes o cortico-resistentes.

Manejo del síndrome nefrótico cortico-resistente o cortico-dependiente

El síndrome nefrótico cortico-resistente ocurre en aproximadamente 10 – 20% de los pacientes y alrededor del 60% de los pacientes con adecuada respuesta inicial a esteroides presentaran cortico-dependencia. Según la ISKDC la resistencia a esteroides se define como falla en lograr la remisión tras 4 semanas de tratamiento y las guías KDIGO la definen como un tratamiento mínimo de 8 semanas con esteroides.

En un reporte de la ISKDC, la histopatología renal encontrada en las biopsias de niños con síndrome nefrótico cortico-resistente fue en el 7% de los niños enfermedad de cambios mínimos, 50 – 75% de los niños con glomeruloesclerosis focal y segmentaria o glomerulonefritis mesangioproliferativa²⁵. La International Pediatric Nephrology Association (IPNA)²⁹ menciona que las principales entidades histopatológicas reportadas

son glomeruloesclerosis focal y segmentaria, enfermedad de cambios mínimos y proliferación mesangial difusa.

En un estudio retrospectivo, se reportó que de 136 pacientes con resistencia a esteroides, 114 pacientes (84%) presentaban resistencia temprana y 22 pacientes (16%) resistencia tardía²¹. Esta resistencia a tratamiento esteroideo es el principal factor de riesgo para desarrollo y progresión a enfermedad renal crónica con una probabilidad de desarrollarla a 10 años entre 34 – 64%²¹, además de estar asociado a mayor riesgo de complicaciones debido a la proteinuria persistente y los efectos adversos de los medicamentos usados para su manejo.

El tratamiento del síndrome nefrótico cortico-resistente o dependiente está dirigido a retrasar y detener el daño renal progresivo, suprimiendo las causas de proteinuria; esto mediante el uso de esteroides adicionales, agentes alquilantes e inhibidores de calcineurina; o bien, inhibiendo los efectos nocivos de la proteinuria y el síndrome nefrótico mediante el uso de estatinas e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), con esta intervención, la remisión parcial o completa se puede lograr en el 50 – 70% de los casos.²⁹

La mayoría de los nefrólogos pediatras recomiendan realizar la biopsia renal en pacientes con síndrome nefrótico cortico-resistente/dependiente tras confirmar el diagnóstico clínico, ya que el resultado conllevará un impacto en el pronóstico y en la elección del tratamiento.

De acuerdo a las guías KDIGO¹³, las recomendaciones para el manejo del síndrome nefrótico resistente/dependiente a esteroides son:

- 1) Inhibidores de calcineurina (Ciclosporina A y Tacrolimus), asociados a esteroides, como primera línea de manejo.
- 2) Micofenolato de Mofetilo (MMF), indicado en pacientes que no responden a inhibidores de calcineurina.
- 3) Ciclofosfamida, no sugerido para el tratamiento del síndrome nefrótico resistente a esteroides
- 4) Rituximab, su uso continúa en controversia debido a falta de estudios controlados y el riesgo de efectos adversos graves.
- 5) Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA)

Dentro del manejo inmunosupresor, la primera línea de tratamiento son los inhibidores de calcineurina: Ciclosporina A y Tacrolimus. El mecanismo de acción de estos inmunosupresores, es inhibir a la calcineurina, que es una fosfatasa intracelular activada por calmodulina y calcio, la cual se encuentra en los linfocitos T, responsables de la síntesis de citocinas inflamatorias: IL-2, IL-3, IL-4 y TNF α .

Ciclosporina A

La acción de la ciclosporina A a nivel renal es causar una vasoconstricción arteriolar y producir cambios en la permeabilidad de la membrana basal glomerular al estabilizar al citoesqueleto de los podocitos.

Las guías KDIGO sugieren una dosis inicial de 4 – 5 mg/Kg/día dividida en 2 dosis⁵, monitorizando los niveles 12 horas posteriores a la ingesta del fármaco y realizar ajustes de acuerdo a los niveles terapéuticos establecidos (Niveles mínimos 60 – 100 ng/ml, 12 horas - Niveles terapéuticos 90-150 ng/ml, a las 12 hrs) de la última toma nocturna^{3,6}.

La monoterapia con este medicamento induce remisión completa en el 31% de los pacientes y remisión parcial en el 38% de los pacientes⁹. Además, induce remisión en el 86% de los pacientes con cortico-dependencia y 42% de los pacientes con cortico-resistencia. Tras su suspensión después de 6 – 12 meses de uso, el 50-70% de los pacientes presentan recaída.

Sus principales efectos adversos incluyen hipertricosis (70%), hiperplasia gingival (30%), hipertensión y nefrotoxicidad (5 – 10%)¹², la cual se caracteriza por atrofia tubular y fibrosis intersticial progresiva, lo que conduce a una disminución de la tasa de filtración glomerular.

Tacrolimus

El tacrolimus es un macrólido inmunomodulador que inhibe a la calcineurina y bloquea completamente la traslocación del componente citosólico del factor nuclear (NFAT) de las células T activadas⁶, el cual juega un papel importante en la transcripción de genes críticos en la respuesta inmune, conduciendo a una situación de inmunosupresión al inhibirlo. Tiene un efecto anti-proteinurico similar a la ciclosporina A, pero se ha evidenciado que el tacrolimus es más potente y efectivo en lograr la remisión en pacientes con síndrome nefrótico cortico-resistente y en aquellos que desarrollan resistencia o efectos adversos a ciclosporina A.

Las guías KDIGO recomiendan una dosis inicial de 0.10 mg/Kg/día dividido en 2 dosis⁵, con niveles óptimos que oscilan entre 5 – 8 ng/ml^{3,6}. Induce una remisión completa en el 81% de los pacientes. Sus principales efectos adversos son resistencia a la insulina y diabetes mellitus.

Las guías KDIGO recomiendan usar un inhibidor de calcineurina como terapia inicial en pacientes con síndrome nefrótico cortico-resistente⁹. Estudios controlados aleatorizados han demostrado que la ciclosporina A es significativamente mejor contra placebo en inducir de manera parcial o total la remisión⁴. En un estudio controlado aleatorizado se comparó la eficacia y seguridad del tratamiento con tacrolimus vs. ciclosporina en niños con síndrome nefrótico cortico-resistente, en el cual se observan tasas de remisión a los 6 y 12 meses similares entre ambos fármacos, sin embargo, la tasa de nefrotoxicidad fue significativamente mayor en el grupo tratado con ciclosporina⁷.

La duración del tratamiento, por el riesgo de nefrotoxicidad, se mantiene en controversia ya que estudios sugieren una duración de 2 años³, sin embargo las guías KDIGO recomiendan un uso mínimo de 6 meses y suspender el manejo si no se logra una remisión parcial o completa de la proteinuria⁹ y recomiendan una duración mínima de 12 meses si al menos se logra una remisión parcial en 6 meses^{3,5,9}, manteniendo monitorización estrecha de sus niveles en sangre así como de la función renal. Además de esto, sugieren un manejo combinado con dosis bajas de esteroides⁹.

Se recomienda el uso asociado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) o bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARA II) para niños con síndrome nefrótico cortico-resistente/dependiente⁹. Un estudio transversal demostró una reducción del 33% de la proteinuria con el uso de enalapril a una dosis de 0.2 mg/kg/día y un 52% de reducción de la albuminuria a una dosis de 0.6 mg/kg/día^{10,13}.

Resistencia/dependencia a inhibidores de calcineurina

Se ha observado que tras un periodo de remisión parcial o completa los pacientes con síndrome nefrótico cortico-resistente o cortico-dependiente presentan recaídas, las cuales se encuentran asociadas a desarrollo de resistencia/dependencia a tacrolimus o ciclosporina, además de progresión a enfermedad renal crónica terminal⁶. En un estudio retrospectivo²¹, se observó que de 136 pacientes con síndrome nefrótico cortico-resistente, 35% presentaban resistencia a inhibidores de calcineurina (Ciclosporina A), de los cuales 60.7% presentaban progresión a enfermedad renal crónica terminal.

La resistencia o dependencia a inhibidores de calcineurina se sospecha por presentar respuesta inicial a estos fármacos, sin embargo tras la suspensión o disminución de la dosis de estos, los pacientes presentan recaída y una respuesta ausente o parcial ante el reinicio del tratamiento¹⁶.

La resistencia y dependencia a anticalcineurínicos se definen^{14,16}:

- **Resistencia a inhibidores de calcineurina:** Ausencia de respuesta tras 6 meses (24 semanas) de tratamiento con niveles óptimos en sangre.
- **Dependencia a inhibidores de calcineurina:** Presencia de recaída ante la disminución de la dosis del tratamiento o presencia de recaída dentro de los primeros 2 meses tras la suspensión del tratamiento, presentando adecuada respuesta tras la reinstauración del fármaco.

Se ha propuesto una clasificación^{6,16} de esta resistencia al tratamiento inmunosupresor:

- **Resistencia primaria:** Persistencia de proteinuria en rango nefrótico tras 2-3 meses de tratamiento.
- **Resistencia secundaria:** Falla a la respuesta, presentando recaída tras una reducción en la dosis del fármaco o tras la suspensión de la terapia por remisión de la enfermedad, y que no presenta respuesta a la reinstauración del fármaco a la dosis previa.

Un estudio prospectivo controlado aleatorizado de 18 pacientes con síndrome nefrótico corticoresistente con resistencia o dependencia a tacrolimus²⁵, se reportó que la histología de la biopsia renal en estos pacientes indicaba 10 pacientes con enfermedad de cambios mínimos (55.5%), 5 pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria (27.7%), 2 pacientes con nefropatía por IgM (11.1%) y 1 paciente con glomerulonefritis mesangioproliferativa (5.5%).

Tras la suspensión del tratamiento con inhibidores de calcineurina, muchos pacientes han vuelto a mostrar su patrón previo de recaídas y dependencia esteroidea, por lo que estos pacientes parecieran ser dependientes a esteroides e inhibidores de calcineurina⁸. Esta falla a tratamiento se correlaciona con un pobre pronóstico a largo plazo, ya que estos pacientes presentan mayor progresión a enfermedad renal crónica terminal.

En pacientes con recaída del síndrome nefrótico tras lograr una remisión completa se aconseja reiniciar tratamiento con esteroides orales, reiniciar misma terapia inmunosupresora con la que se logró la remisión o iniciar otro agente inmunosupresor para evitar la toxicidad acumulada con los otros medicamentos^{9,13}.

Otras estrategias

En niños que han fallado en lograr la remisión parcial o completa con inhibidores de calcineurina, y que además presentan resistencia o dependencia esteroides, se ha sugerido el uso de micofenolato de mofetilo, altas dosis de corticoesteroides o una combinación de estos agentes con diferente mecanismo de acción, así como se desaconseja el uso de ciclofosfamida^{9,13}.

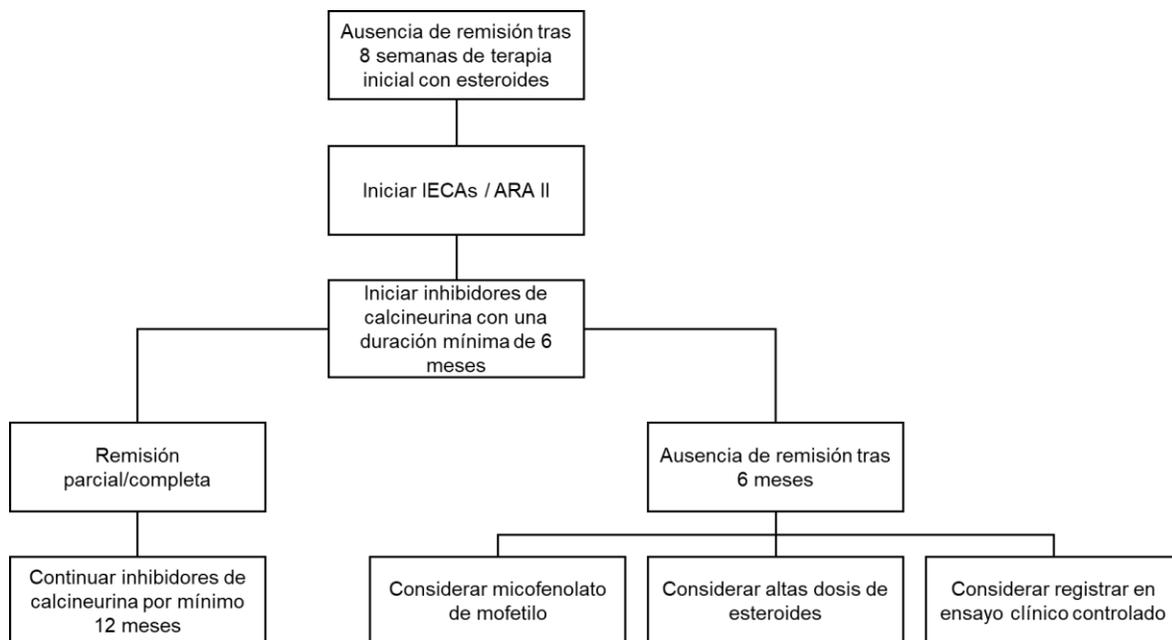


Tabla VIII. Estrategia de manejo en niños con síndrome nefrótico resistente/dependiente a esteroides y su respuesta a inhibidores de calcineurina

En un estudio observacional, se encontró que niños con síndrome nefrótico cortico-resistente fueron tratados con micofenolato de mofetilo por un período mínimo de 6 meses, presentando remisión completa en un 23 – 62% de los casos, remisión parcial 25 – 37% y ausencia de remisión 8 – 40%¹¹.

Dentro del manejo con dosis altas de esteroides, se encontró el uso de metilprednisolona o dexametasona vía intravenosa, asociadas a prednisona oral. El resultado a corto plazo, fue evaluado tras 2 semanas de tratamiento, encontrando 34% de remisión completa y 13% de remisión parcial.

En un estudio prospectivo²⁵ se reporta el uso de triple terapia inmunosupresora, con fármacos con diferente mecanismo de acción inmunoreguladora. En este estudio, se indica uso de micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida y leflunomida por 12 meses en 18 pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente y con resistencia/dependencia a tacrolimus, presentando remisión completa en el 77% de los pacientes (14/18), y de estos, en el 78% de los casos (11/14) no se reportan recaídas en 12 meses de seguimiento.

En otro estudio prospectivo²⁶, se reportan 21 pacientes con síndrome nefrótico idiopático cortico-resistente que presentan respuesta refractaria al uso de inhibidores de calcineurina, de los cuales 6 (28.5%) de ellos presentan en histología renal enfermedad de cambios mínimos y 15 (71.4%) de ellos presentan glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Estos pacientes fueron tratados con inhibidores de calcineurina asociados a micofenolato de mofetilo y ciclofosfamida intravenosa mensual por 3 meses. De estos, 15 pacientes (71.4%) lograron una remisión completa tras la incorporación de ciclofosfamida.

Estos estudios sugieren que el uso de una terapia múltiple consistente en uso de esteroides orales, inhibidores de calcineurina y antimetabolitos es efectiva y segura en el tratamiento de niños con síndrome nefrótico cortico-resistente y con resistencia/dependencia a inhibidores de calcineurina.

En múltiples estudios se ha evaluado el uso de Rituximab, anticuerpo monoclonal que se une al antígeno CD-20 en los linfocitos B, como tratamiento para pacientes con síndrome nefrótico cortico-dependiente, con recaídas frecuentes y dependencia a inhibidores de calcineurina, en los cuales induce remisión³, disminuye la tasa de recaídas en el 48.1% de los casos y aumenta la probabilidad de suspender el uso de prednisona e inhibidores de calcineurina¹². Se ha reportado una remisión prolongada en el 80% de los pacientes que han recibido Rituximab a una dosis de 375 mg/m²sem, administrada por 4 semanas, particularmente en aquellos con síndrome nefrótico dependiente a inhibidores de calcineurina^{12,14}. Dentro de los efectos adversos de este fármaco se encuentra fiebre, diarrea, vómito, rash, broncoespasmo y en los casos más severos neumonía por *Pneumocystis jiroveci* y fibrosis pulmonar¹².

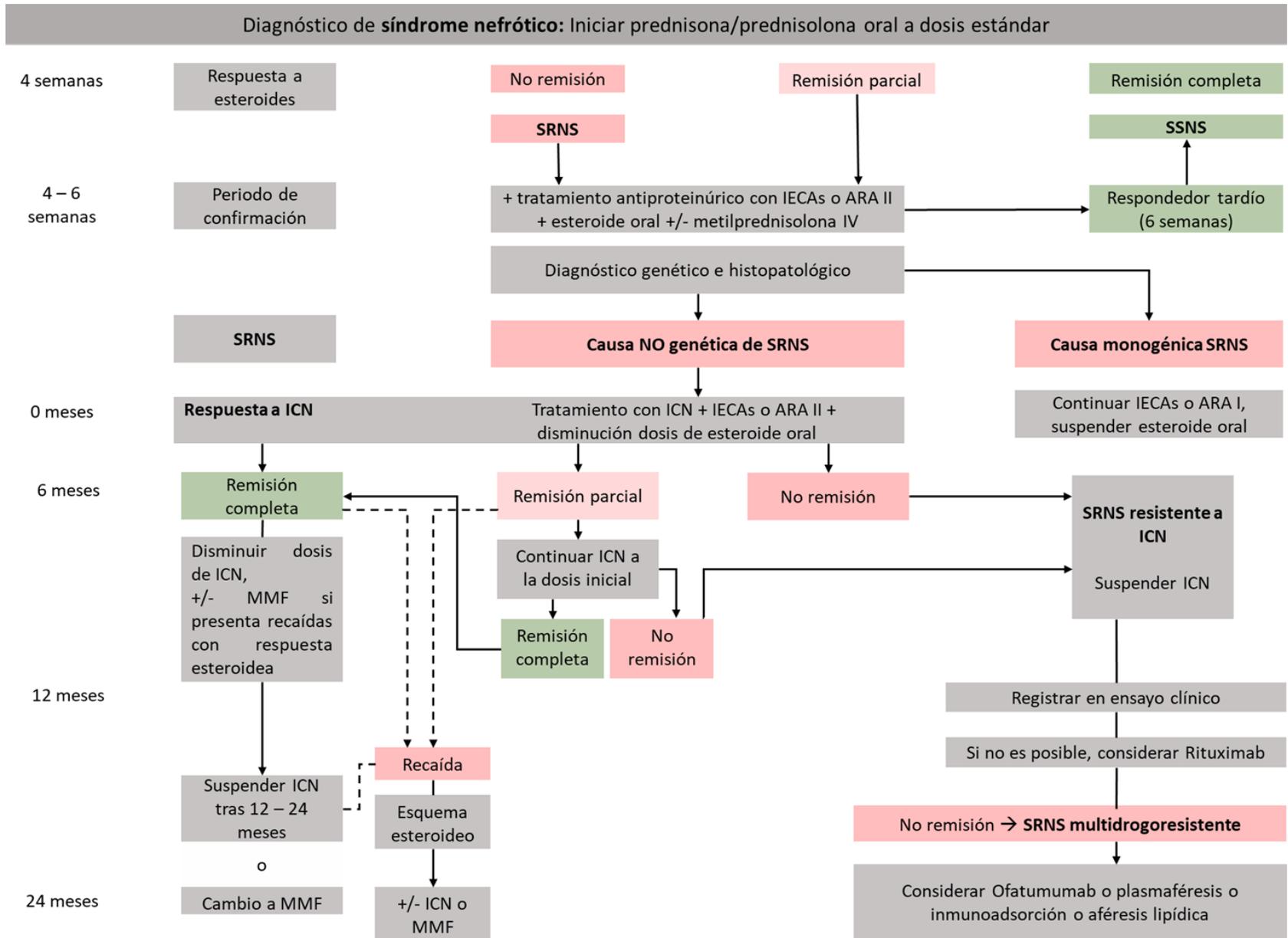


Figura I. Algoritmo de manejo de niños con síndrome nefrótico²⁹.

SRNS: Síndrome nefrótico resistente a esteroides, SSNS: Síndrome nefrótico sensible a esteroides, ICN: Inhibidores de calcineurina, MMF: Micofenolato de mofetilo

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome nefrótico es una de las glomerulopatías crónicas que afecta con mayor frecuencia a la población pediátrica. Presenta una buena respuesta a tratamiento esteroideo y un pronóstico favorable en el 90% de los pacientes, sin embargo en el 10 – 20% de los casos, los pacientes presentan resistencia a la primera línea de tratamiento, lo que condicionará progresión de la enfermedad que puede llevar a insuficiencia renal crónica desde edades tempranas. Además, se ha visto que de los pacientes que respondían de manera inicial a esteroides, el 80 – 90% tienen riesgo de presentar recaídas, de los cuales el 50% pueden desarrollar resistencia o dependencia a esteroides¹².

El diagnóstico y el manejo del síndrome nefrótico corticorresistente y corticodependiente representa un gran desafío para los médicos, debido a su etiología heterogénea, la falta de remisión a pesar de tratamiento inmunosupresor adicional, presencia de complicaciones graves y desarrollo de enfermedad renal crónica.

El tratamiento de estos pacientes representa un reto para los pediatras en México, ya que existen múltiples y variadas guías, las cuales mencionan múltiples esquemas de manejo a seguir una vez que se establece el diagnóstico de resistencia o dependencia a esteroides, además de que los pacientes están en mayor riesgo de complicaciones asociadas al síndrome nefrótico, de presentar efectos adversos de los agentes inmunosupresores y de presentar deterioro de la función renal que condicione una enfermedad renal crónica.

Una vez detectada la resistencia o dependencia al tratamiento esteroideo, el primer paso a seguir es el manejo inmunosupresor, ya sea con inhibidores de calcineurina (Ciclosporina, Tacrolimus), antimetabolitos (Micofenolato de Mofetilo), agentes alquilantes (Ciclofosfamida), entre otros; los cuales pueden estar asociados a dosis altas o bajas de esteroides. Sin embargo, se ha visto que los pacientes presentan efectos adversos, ya sea por las dosis altas o prolongadas de esteroides o por los mismos efectos adversos de los inmunosupresores.

En los últimos años, se ha visto que los niños con cortico-resistencia o cortico-dependencia inicialmente tenían una respuesta favorable al tratamiento inmunosupresor con inhibidores de calcineurina, sin embargo, alrededor del 29.4%¹⁴ de estos niños presentaban recaída cuando el fármaco era suspendido o se disminuía la dosis, y no presentaban adecuada respuesta a la restitución de la terapia, y muchos de estos pacientes, presentaban una rápida progresión a enfermedad renal crónica terminal. Por lo que esto representa un reto aún mayor, ya que la mejor estrategia de manejo de estos pacientes permanece incierta, además de ser imprescindible definir y conocer qué características clínicas o histopatológicas pueden estar asociadas a este fenómeno y así establecer la mejor estrategia farmacológica a seguir, con el fin de evitar recaídas y progresión a enfermedad renal crónica terminal que desarrollan los niños con resistencia o dependencia a esteroides e inhibidores de calcineurina.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Dentro del síndrome nefrótico existen preguntas importantes como: I. ¿Quiénes desarrollan la enfermedad y por qué?, II. ¿Qué explica la variabilidad de cada paciente en la respuesta a tratamiento? Y III. ¿Qué pacientes tienen más riesgo de presentar falla a tratamiento y por qué?

Además no existen estudios que predigan un riesgo mayor de desarrollar resistencia o dependencia a inhibidores de calcineurina, por lo que es necesario conocer qué factores están asociados a esta entidad, con el fin de implementar una nueva estrategia terapéutica en la que el paciente presente menos efectos adversos al tratamiento, retrasando o evitando la progresión a enfermedad renal crónica y lograr una remisión completa de la enfermedad.

Ante lo mencionado, se plantea la interrogante:

¿Existen factores asociados a desarrollo de resistencia o dependencia a inhibidores de calcineurina en niños con síndrome nefrótico corticorresistente o corticodependiente?

5. JUSTIFICACIÓN

El Hospital Infantil de México Federico Gómez, es un centro de referencia a nivel nacional, donde médicos generales y especialistas en pediatría refieren año con año a niños con síndrome nefrótico el cual catalogan como de difícil control, requiriendo un manejo especializado tanto diagnóstico como terapéutico a cargo de nefrólogos pediatras.

El 20% de los niños con síndrome nefrótico, no presentan respuesta al tratamiento de primera línea, requiriendo agentes farmacológicos diferentes, lo que les llega a condicionar una mayor susceptibilidad a presentar recaídas o complicaciones de la enfermedad, o bien a presentar efectos adversos de estos medicamentos.

Dentro de la gran variedad de agentes farmacológicos disponibles para el tratamiento del síndrome nefrótico que no responde a esteroides se encuentran los inhibidores de calcineurina, los cuales han sido utilizados como agentes de primera línea tras el establecimiento de la falla al tratamiento esteroideo. Sin embargo, en los últimos años, se ha visto que tras la suspensión o disminución de la dosis de los inhibidores de calcineurina, los pacientes han presentado recaídas, lo que condiciona una mayor progresión a enfermedad renal crónica terminal.

Actualmente existen pocas y diferentes guías sobre cuál es el mejor tratamiento a elegir tras la resistencia o dependencia a inhibidores de calcineurina, además de que se cuenta con poca evidencia sobre qué características clínicas o histopatológicas condicionan esta ausencia de respuesta a ciclosporina A y tacrolimus. Por ésta razón, es importante conocer los factores que predisponen o condicionan una mala respuesta al tratamiento, con el fin de establecer un manejo especializado encaminado a evitar mayor daño renal y sistémico, además de evitar un mayor número de días de hospitalización y disminuir los costos anuales que implica el tratamiento en niños con falla al tratamiento, con el fin de mejorar la calidad de vida de estos niños y sus familias

6. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Identificar qué factores se encuentran asociados a la resistencia o dependencia a inhibidores de calcineurina en niños con síndrome nefrótico resistente o dependiente a esteroides.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Conocer la prevalencia de resistencia o dependencia a inhibidores de calcineurina en niños con síndrome nefrótico resistente o dependiente a esteroides del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
2. Establecer a tiempo otras estrategias farmacológicas que permitan lograr una remisión de proteinuria en pacientes con síndrome nefrótico resistente o dependiente a inhibidores de calcineurina.
3. Disminuir el deterioro de la función renal que condiciona progresión a enfermedad renal crónica, causada por dosis elevadas de fármacos y las propias complicaciones de la enfermedad

7. HIPÓTESIS

Existen factores que predisponen al desarrollo de resistencia o dependencia a inhibidores de calcineurina en niños con síndrome nefrótico cortico-resistente y cortico-dependiente que no presentan remisión o que presentan recaída tras el manejo con estos fármacos.

8. METODOLOGÍA

DISEÑO DE ESTUDIO

- **Tipo de intervención:** Retrospectivo, observacional, descriptivo
- **Temporalidad de estudio:** Longitudinal
- **Universo de estudio:** Pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico cortico-resistente y cortico-dependiente
- **Desenlace:** Resistencia o dependencia a inhibidores de calcineurina
- **Tiempo:** 10 años (Desde Enero 2007 hasta Diciembre 2017)
- **Lugar:** Hospital Infantil de México “Dr. Federico Gómez”. Calle Doctor Márquez 162 Delegación Cuauhtémoc, Colonia Doctores, CP 06720 Ciudad de México, CDMX

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Pacientes con síndrome nefrótico cortico-resistente y cortico-dependiente entre 1 mes a 18 años de edad del servicio de nefrología.
- Pacientes que han recibido tratamiento inmunosupresor con inhibidores de calcineurina

Criterios de exclusión:

- Niños con síndrome nefrótico cortico-sensible
- Reciente diagnóstico de síndrome nefrótico
- Ausencia de biopsia renal
- Pacientes que hayan recibido tratamiento previo con otros inmunosupresores diferentes a inhibidores de calcineurina
- Pacientes con enfermedades glomerulares secundarias

Análisis estadístico: Se utilizó SPSS 27 para IBM

1. **Estadística descriptiva:** Las variables cualitativas serán expresadas en frecuencias y porcentajes; las variables cuantitativas, de acuerdo a la distribución de los datos se expresarán en medianas
2. **Estadística inferencial:** Se propone:
 - a. Análisis bivariado: se compararán entre los 2 grupos (dependiente y resistente a inhibidores de calcineurina) de la siguiente manera:
 - Cualitativas: se empleará prueba de Chi cuadrada.
 - Cuantitativas: se empleará prueba T de student
 - b. Nivel de significancia del 5%

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Según la ley general de salud en materia de investigación, por tratarse de un protocolo con carácter longitudinal y observacional en el cuál se revisarán expedientes, se clasifica según el artículo 17 como investigación SIN RIESGO.

Se salvaguardará la confidencialidad de los datos al asignar contraseñas alfanuméricas para el manejo de los mismos en bases de datos. El resguardo de la identidad será responsabilidad de los investigadores.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Definición de unidades de observación

Pacientes entre 1 mes – 18 años con diagnóstico de síndrome nefrótico cortico-resistente y cortico-dependiente del servicio de Nefrología del Hospital Infantil de México “Dr. Federico Gómez” en el periodo de estudio comprendido desde enero del 2007 hasta diciembre del 2017

Definición operacional de variables

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Naturaleza		Unidades de medida
Sexo	Conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como masculino y femenino	Independiente	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino
Edad al diagnóstico de síndrome nefrótico	Años cumplidos al momento de diagnosticarse la enfermedad	Independiente	Cuantitativa	Discreta	Años
Presentación clínica del síndrome nefrótico	Tipo de respuesta al tratamiento esteroideo	Dependiente	Cualitativa	Nominal	Cortico-resistente Cortico-dependiente Recaídas frecuentes
Histopatología de biopsia renal	Obtención de una pequeña porción de tejido del riñón y su posterior estudio al	Independiente	Cualitativa	Nominal	Cambios mínimos GEFyS

	microscopio. Gold standard para diagnóstico de enfermedades renales				Proliferación mesangial
Tiempo entre diagnóstico de síndrome nefrótico y el inicio del tratamiento con inhibidores de calcineurina	Lapso transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad y el inicio de los inhibidores de calcineurina	Independiente	Cuantitativa	Discreta	Años
Tratamiento con inhibidores de calcineurina	Fármacos inmunomoduladores que inhiben a la calcineurina, fosfatasa intracelular presente en los linfocitos T	Independiente	Cualitativa	Nominal	Ciclosporina A Tacrolimus
Niveles séricos del inhibidor de calcineurina	Cantidad en sangre del fármaco	Dependiente	Cualitativa	Ordinal	Normales Bajos Elevados
Uso de IECAs/ARA2	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina que impiden la transformación de angiotensina I en angiotensina II / Antagonistas de los receptores de angiotensina II	Independiente	Cualitativa	Nominal	Uno sólo Ambos
Tiempo de tratamiento con inhibidores de calcineurina	Duración de tratamiento con el fármaco	Independiente	Cuantitativa	Discreta	Años
Enfermedad renal crónica	Pérdida progresiva permanente e irreversible de la tasa de filtración glomerular a lo largo de un periodo de tiempo variable, expresada por una reducción de aclaramiento de creatinina	Dependiente	Cualitativa	Ordinal	KDOQI
Tasa de filtrado glomerular (Fórmula Schwartz)	Volumen de fluido filtrado hacia por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman	Dependiente	Cuantitativa	Continua	ml/min/1.73m ²

Proteinuria	Presencia de proteínas en orina	Dependiente	Cualitativa	Dicotómica	Si No
Remisión	Atenuación o desaparición completa de los signos y síntomas de la enfermedad	Dependiente	Cualitativa	Ordinal	Completa Parcial
Forma de retiro de inhibidores de calcineurina	Manera de suspensión del tratamiento	Dependiente	Cualitativa	Nominal	Abrupto Disminución progresiva (Escalonado)
Resistencia a inhibidores de calcineurina	Ausencia de respuesta tras 6 meses (24 semanas) de tratamiento con niveles óptimos en sangre	Dependiente	Cualitativa	Dicotómica	Si No
Dependencia a inhibidores de calcineurina	Presencia de recaída ante la disminución de la dosis del tratamiento o presencia de recaída dentro de los primeros 2 meses tras la suspensión del tratamiento	Dependiente	Cualitativa	Dicotómica	Si No

Tabla IX. Definición de variables

Procedimiento de recolección de datos

Se analizaron los registros de pacientes con antecedente de síndrome nefrótico del servicio de Nefrología. Posteriormente se obtuvieron los expedientes clínicos donde se recabó información acerca del padecimiento y de las diferentes variables a estudiar.

9. RESULTADOS

Durante el periodo estudiado, se solicitaron expedientes de 100 pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico cortico-resistente y cortico-dependiente. De estos se logró evaluar 72 expedientes de los cuales 61 (84.7%) cumplen los criterios de inclusión y 11 (15.3%) pacientes se excluyen del presente estudio.

FRECUENCIA DEL SEXO:

		Total	
		Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Hombre	40	65.6
	Mujer	21	34.4

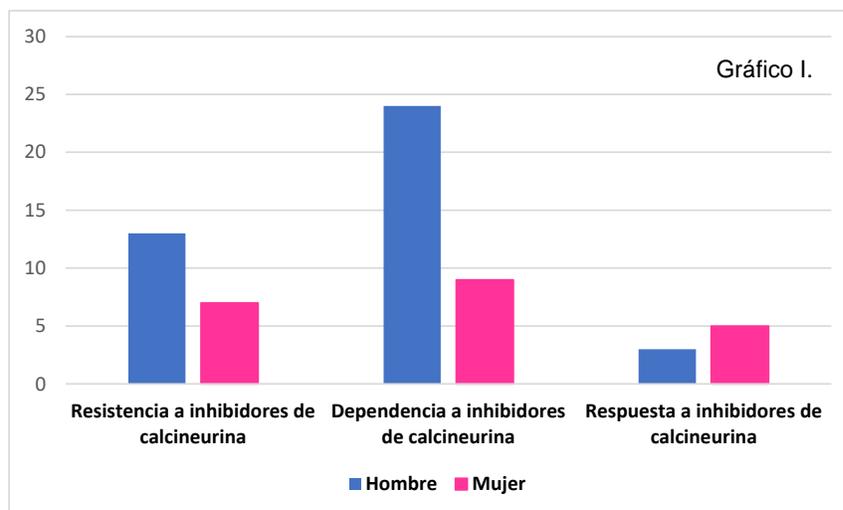
Tabla X.

- En relación a la frecuencia del sexo, se pudo determinar que 40 (65.6%) fueron hombres y 21 (34.4%) fueron mujeres

FRECUENCIA DEL SEXO Y RESISTENCIA O DEPENDENCIA A INHIBIDORES DE CALCINEURINA

		Resistencia a inhibidores de calcineurina		Dependencia a inhibidores de calcineurina		Respuesta a inhibidores de calcineurina	
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Hombre	13	65	24	72.7	3	37.5
	Mujer	7	35	9	27.3	5	62.5

Tabla XI.



- En relación al sexo y el desarrollo de resistencia a inhibidores de calcineurina se pudo determinar que 13 (65%) fueron hombres y 7 (35%) fueron mujeres

- En relación al sexo y el desarrollo de dependencia a inhibidores de calcineurina se pudo determinar que 24 (72.7%) fueron hombres y 9 (27.3%) fueron mujeres.
- En relación del sexo y la respuesta adecuada a inhibidores de calcineurina se pudo determinar que 3 (37.5%) fueron hombres y 5 (62.5%) fueron mujeres.

FRECUENCIA DE EDAD AL DIAGNÓSTICO:

		Total	
		Frecuencia	Porcentaje
Edad al diagnóstico	≤2 años	24	39.3
	3 - 6 años	19	31.2
	≥7 años	18	29.5

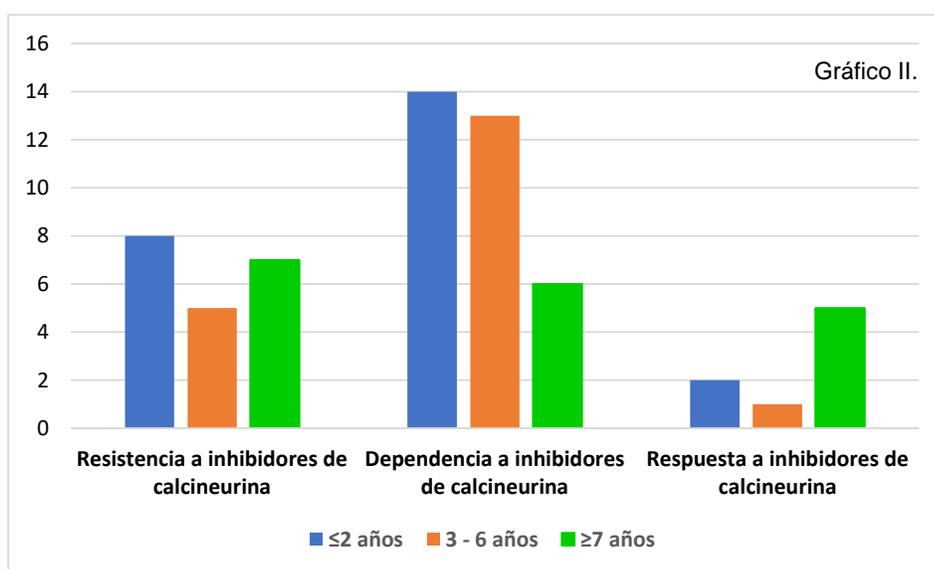
Tabla XII.

- En relación a la frecuencia de la edad al momento del diagnóstico del síndrome nefrótico, se pudo determinar que 24 pacientes (39.3%) tuvieron una edad menor o igual a 2 años, 19 (31.2%) tuvieron entre 3 – 6 años de edad y 18 (29.5%) tuvieron una edad mayor o igual a 7 años.

FRECUENCIA DE EDAD AL DIAGNÓSTICO Y RESISTENCIA O DEPENDENCIA A INHIBIDORES DE CALCINEURINA:

		Resistencia a inhibidores de calcineurina		Dependencia a inhibidores de calcineurina		Respuesta a inhibidores de calcineurina	
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Edad al diagnóstico	≤2 años	8	40	14	42.4	2	25
	3 - 6 años	5	25	13	39.4	1	12.5
	≥7 años	7	35	6	18.2	5	62.5

Tabla XIII.



- La relación de edad al momento del diagnóstico del síndrome nefrótico y el desarrollo de resistencia a inhibidores de calcineurina fue: 8 (40%) tuvieron una edad menor o igual a 2 años, 5 (25%) tuvieron una edad entre 3 – 6 años y 7 (35%) tuvieron una edad mayor o igual a 7 años.
- La relación de edad al momento del diagnóstico del síndrome nefrótico y el desarrollo de dependencia a inhibidores de calcineurina fue: 14 (42.4%) tuvieron una edad menor o igual a 2 años de edad, 13 (39.4%) tuvieron entre 3 – 6 años de edad y 6 (18.2%) tuvieron una edad mayor o igual a 7 años.
- La relación de edad al momento del diagnóstico del síndrome nefrótico y la respuesta a inhibidores de calcineurina fue: 2 (25%) tuvieron una edad menor o igual a 2 años, 1 (12.5%) tuvieron entre 3 – 6 años y 5 (62.5%) tuvieron una edad mayor o igual a 7 años.

FRECUENCIA DEL TIPO DE PRESENTACIÓN CLÍNICA:

		Total	
		Frecuencia	Porcentaje
Tipo de presentación	Cortico-dependiente	12	19.7
	Cortico-resistente	46	75.4
	Recaídas frecuentes	3	4.9

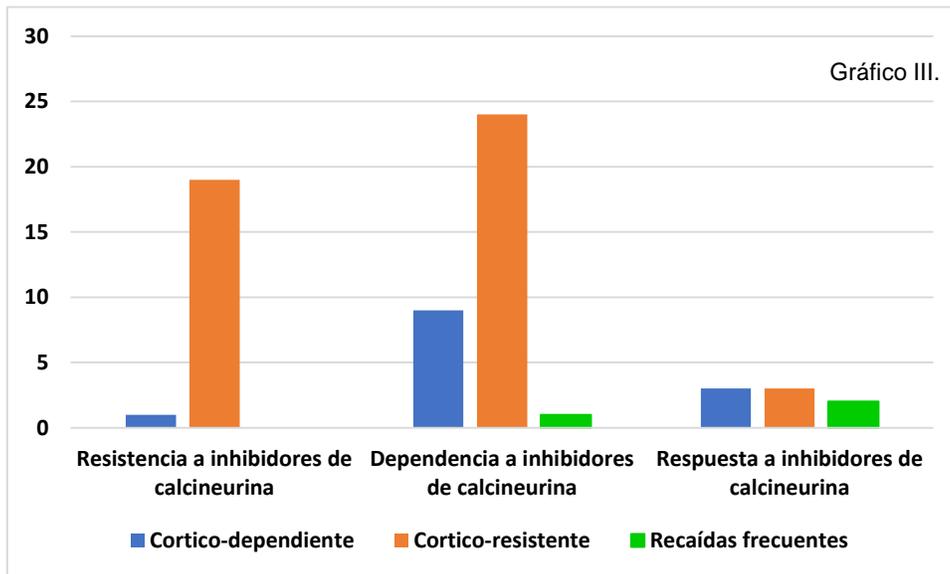
Tabla XIV.

- En relación a la frecuencia de la enfermedad, se pudo determinar que de los 61 pacientes con síndrome nefrótico que no respondían a esteroides, 12 (19.7%) correspondieron a cortico-dependencia, 46 (75.4%) a cortico-resistencia y 3 (4.9%) a recaídas frecuentes.

FRECUENCIA DEL TIPO DE PRESENTACIÓN CLÍNICA Y RESISTENCIA O DEPENDENCIA A INHIBIDORES DE CALCINEURINA

		Resistencia a inhibidores de calcineurina		Dependencia a inhibidores de calcineurina		Respuesta a inhibidores de calcineurina	
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Tipo de presentación	Cortico-dependiente	1	5	8	24.3	3	37.5
	Cortico-resistente	19	95	24	72.7	3	37.5
	Recaídas frecuentes	0	0	1	3	2	25

Tabla XV.



- Se pudo determinar que de los 12 pacientes con síndrome nefrótico cortico-dependiente, 1 (5%) desarrolló resistencia a inhibidores de calcineurina, 8 (24.3%) desarrollaron dependencia a inhibidores de calcineurina y 3 (37.5%) respondieron favorablemente al tratamiento anticalcineurínico
- De los 46 pacientes con síndrome nefrótico cortico-resistente, 19 (95%) desarrollaron resistencia a inhibidores de calcineurina, 24 (72.7%) desarrollaron dependencia a inhibidores de calcineurina y 3 (37.5%) respondieron adecuadamente al tratamiento anticalcineurínico.
- De los 3 pacientes con síndrome nefrótico con recaídas frecuentes, 1 (3%) desarrolló dependencia a inhibidores de calcineurina y 2 (25%) respondieron al tratamiento anticalcineurínico.

FRECUENCIA DEL TIPO HISTOPATOLÓGICO DE LA BIOPSIA RENAL:

		Total	
		Frecuencia	Porcentaje
Histopatología biopsia renal	Cambios mínimos	6	9.8
	GEFyS	40	65.6
	Proliferación mesangial	15	24.6

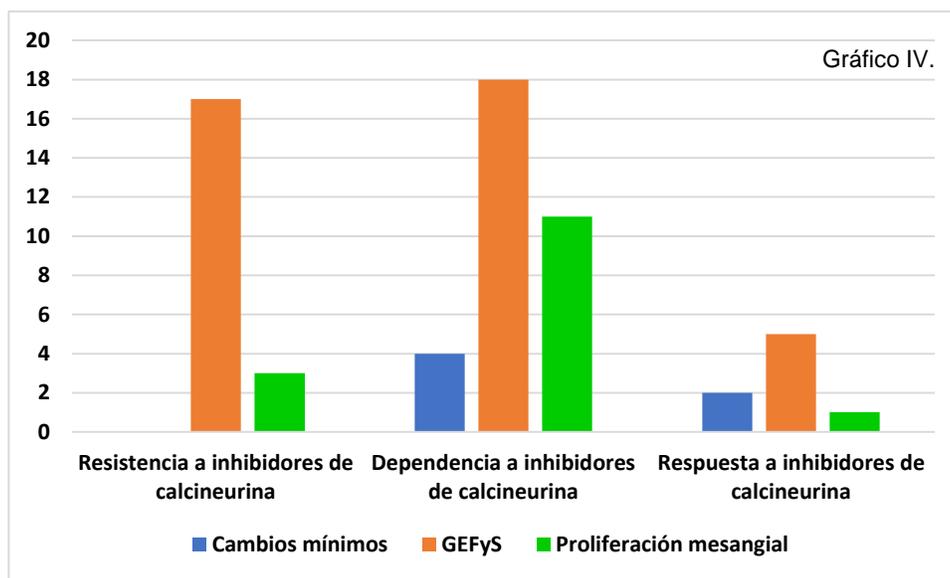
Tabla XVI.

- En relación al tipo histopatológico de la biopsia renal fue: 6 (9.8%) con reporte de cambios mínimos, 40 (65.6%) con glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFyS) y 15 (24.6%) con proliferación mesangial y difusa.

FRECUENCIA DEL TIPO HISTOPATOLÓGICO DE LA BIOPSIA RENAL Y RESISTENCIA O DEPENDENCIA A INHIBIDORES DE CALCINEURINA:

		Resistencia a inhibidores de calcineurina		Dependencia a inhibidores de calcineurina		Respuesta a inhibidores de calcineurina	
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Histopatología biopsia renal	Cambios mínimos	0	0	4	12.1	2	25
	GEFyS	17	85	18	54.6	5	62.5
	Proliferación mesangial	3	15	11	33.3	1	12.5

Tabla XVII.

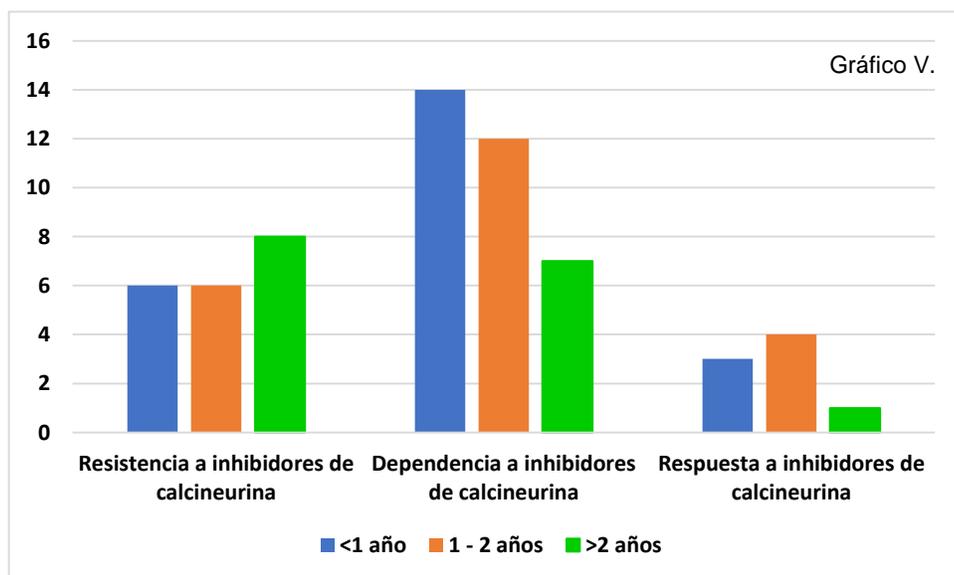


- De los 6 reportes histopatológicos con cambios mínimos, 4 (12.1%) correspondían a pacientes con dependencia a inhibidores de calcineurina y 2 (25%) correspondían a pacientes con adecuada respuesta al manejo anticalcineurínico.
- De los 40 reportes de glomeruloesclerosis focal y segmentaria, 17 (85%) correspondían a pacientes con resistencia a inhibidores de calcineurina, 18 (54.6%) correspondía a pacientes con dependencia a inhibidores de calcineurina y 5 (62.5%) correspondían a pacientes con adecuada respuesta al manejo anticalcineurínico
- De 15 reportes con proliferación mesangial, 3 (15%) correspondían a pacientes con resistencia a inhibidores de calcineurina, 11 (35.3%) correspondía a pacientes con dependencia a inhibidores de calcineurina y 1 (12.5%) correspondían a pacientes con adecuada respuesta al manejo anticalcineurínico

FRECUENCIA DEL TIEMPO ENTRE EL DIAGNÓSTICO - INICIO DEL TRATAMIENTO ANTICALCINEURÍNICO Y RESISTENCIA O DEPENDENCIA A INHIBIDORES DE CALCINEURINA:

		Resistencia a inhibidores de calcineurina		Dependencia a inhibidores de calcineurina		Respuesta a inhibidores de calcineurina	
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Tiempo entre Dx e inhibidor	<1 año	6	30	14	42.4	3	37.5
	1 - 2 años	6	30	12	36.4	4	50
	>2 años	8	40	7	21.2	1	12.5

Tabla XVIII.



- Se pudo determinar que de los 23 pacientes con un tiempo entre el diagnóstico del síndrome nefrótico y el inicio del tratamiento anticalcineurínico menor a 1 año, 6 (30%) desarrollaron resistencia a inhibidores de calcineurina, 14 (42.4%) desarrollaron dependencia a inhibidores de calcineurina y sólo 3 (37.5%) respondieron al tratamiento.
- De los 22 pacientes con un tiempo entre el diagnóstico del síndrome nefrótico y el inicio del tratamiento anticalcineurínico entre 1 – 2 años, 6 (30%) desarrollaron resistencia a inhibidores de calcineurina, 12 (36.4%) desarrollaron dependencia a inhibidores de calcineurina y 4 (50%) respondieron al tratamiento.
- De los 16 pacientes con un tiempo entre el diagnóstico del síndrome nefrótico y el inicio del tratamiento anticalcineurínico mayor a 2 años, 8 (40%) desarrollaron resistencia a inhibidores de calcineurina, 7 (21.2%) desarrollaron dependencia a inhibidores de calcineurina y 1 (12.5%) respondió al tratamiento anticalcineurínico.

FRECUENCIA DEL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE CALCINEURINA:

		Total	
		Frecuencia	Porcentaje
Tratamiento	Ciclosporina A	19	38.8
	Tacrolimus	30	61.2

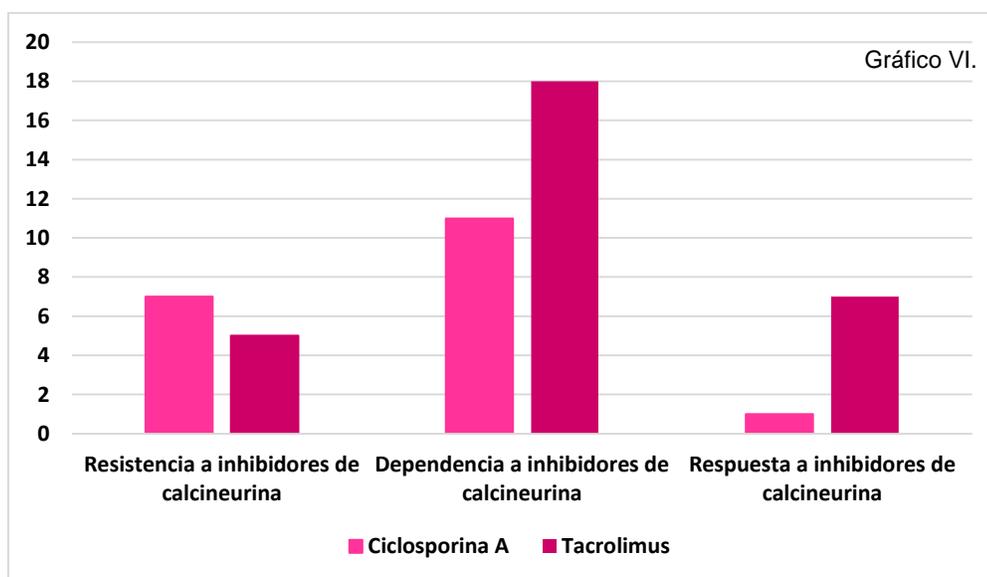
Tabla XIX

- En relación a la frecuencia del tratamiento con inhibidores de calcineurina, se pudo determinar que en 19 (38.8%) pacientes se utilizó ciclosporina A y en 30 (61.2%) se utilizó tacrolimus.

FRECUENCIA DEL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE CALCINEURINA Y RESISTENCIA O DEPENDENCIA A INHIBIDORES DE CALCINEURINA:

		Resistencia a inhibidores de calcineurina		Dependencia a inhibidores de calcineurina		Respuesta a inhibidores de calcineurina	
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Tratamiento	Ciclosporina A	7	58.3	11	37.9	1	12.5
	Tacrolimus	5	41.7	18	62.1	7	87.5

Tabla XX.

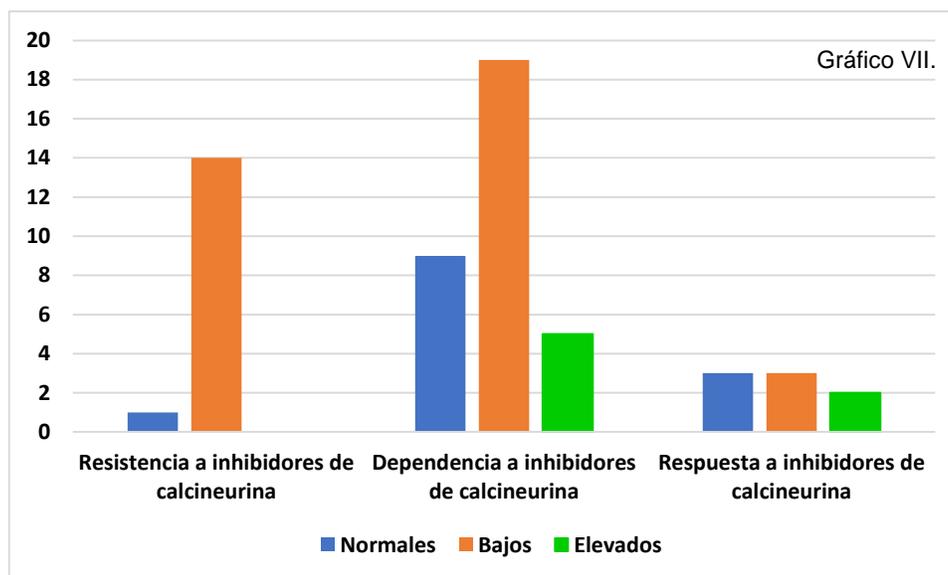


- La frecuencia de desarrollo de resistencia a inhibidores de calcineurina con uso de ciclosporina A fue de 7 (58.3%) pacientes y con uso de tacrolimus fue de 5 (41.7%) pacientes.
- La frecuencia de desarrollo de dependencia a inhibidores de calcineurina con uso de ciclosporina A fue de 11 (37.9%) pacientes y con uso de tacrolimus fue de 18 (62.1%) pacientes.
- La frecuencia de respuesta a inhibidores de calcineurina con uso de ciclosporina A fue de 1 (12.5%) pacientes y con uso de tacrolimus fue de 7 (87.5%) pacientes.

FRECUENCIA DE NIVELES SÉRICOS DEL TRATAMIENTO ANTICALCINEURÍNICO Y RESISTENCIA O DEPENDENCIA A INHIBIDORES DE CALCINEURINA:

		Resistencia a inhibidores de calcineurina		Dependencia a inhibidores de calcineurina		Respuesta a inhibidores de calcineurina	
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Niveles de inhibidor de calcineurina	Normales	1	6.7	9	27.3	3	37.5
	Bajos	14	93.3	19	57.6	3	37.5
	Elevados	0	0	5	15.1	2	25

Tabla XXI.

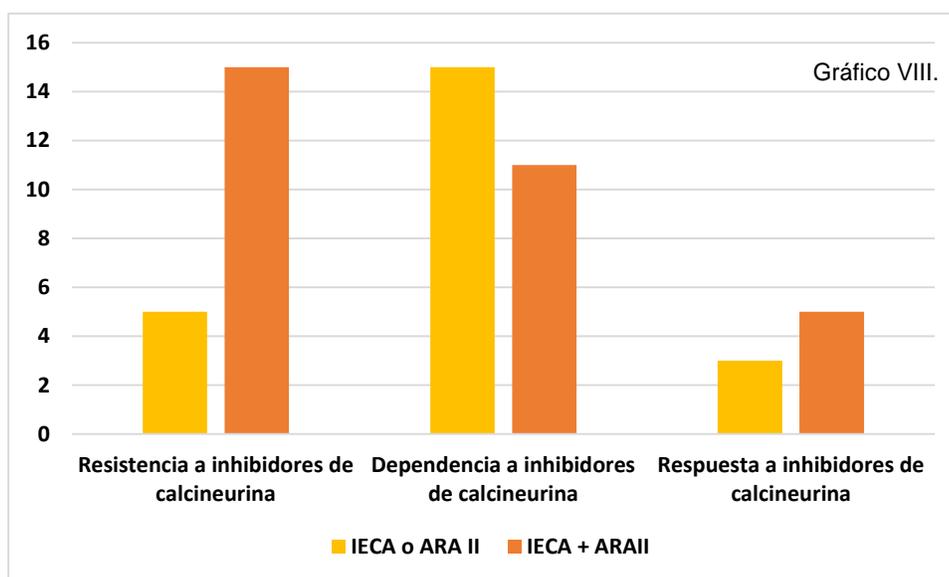


- Se determinó que de los 13 pacientes que tuvieron niveles séricos del anticalcineurínico dentro del rango normal, 1 (6.7%) desarrolló resistencia a inhibidores de calcineurina, 9 (27.3%) desarrollaron dependencia a inhibidores de calcineurina y 3 (37.5%) presentó adecuada respuesta al tratamiento.
- De los 36 pacientes con niveles séricos bajos del anticalcineurínico, 14 (93.3%) desarrollaron resistencia, 19 (57.6%) desarrollaron dependencia y 3 (37.5%) respondieron de manera favorable al manejo.
- De los 7 pacientes con niveles séricos altos del anticalcineurínico, 5 (15.1%) desarrollaron dependencia y 2 (25%) respondieron de manera favorable.

FRECUENCIA DE USO DE IECA-ARA II Y RESISTENCIA O DEPENDENCIA A INHIBIDORES DE CALCINEURINA:

		Resistencia a inhibidores de calcineurina		Dependencia a inhibidores de calcineurina		Respuesta a inhibidores de calcineurina	
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Uso de IECA/ARA II antiproteinú	IECA o ARA II	5	25	15	57.7	3	37.5
	IECA + ARAII	15	75	11	42.3	5	62.5

Tabla XXII.

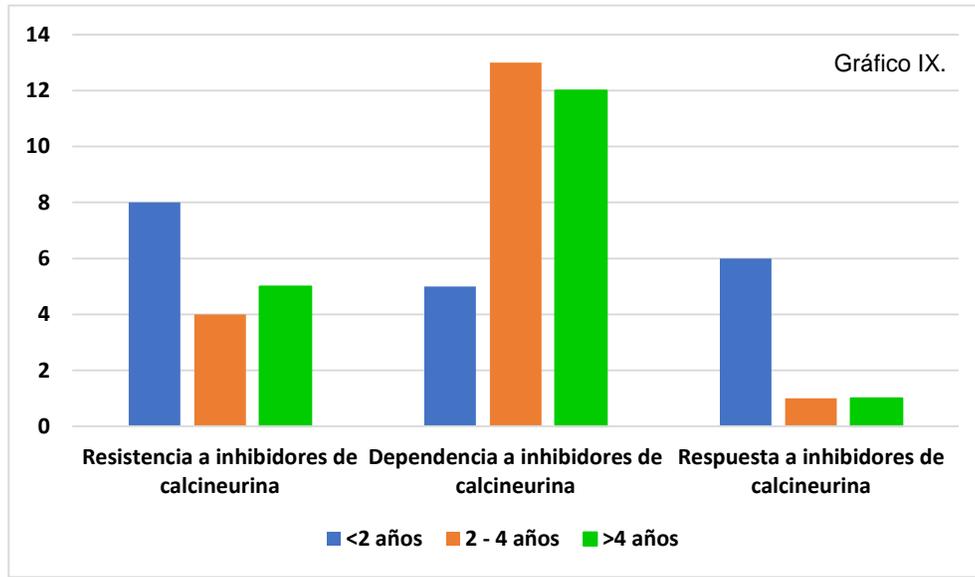


- En 23 pacientes se reporta uso de IECA o ARA II, de los cuales 5 (25%) desarrollaron resistencia, 15 (57.7%) desarrollaron dependencia y sólo 3 (37.5%) presentaron respuesta al manejo con inhibidores de calcineurina.
- En 31 pacientes se reporta uso concomitante de IECA y ARA II, de los cuales 15 (75%) desarrollaron resistencia, 11 (42.3%) desarrollaron dependencia y 5 (62.5%) presentó adecuada respuesta al manejo anticalcineurínico.

FRECUENCIA DE DURACIÓN DEL TRATAMIENTO Y RESISTENCIA O DEPENDENCIA A INHIBIDORES DE CALCINEURINA:

		Resistencia a inhibidores de calcineurina		Dependencia a inhibidores de calcineurina		Respuesta a inhibidores de calcineurina	
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Duración de tratamiento	<2 años	8	47.1	5	16.7	6	75
	2 - 4 años	4	23.5	13	43.3	1	12.5
	>4 años	5	29.4	12	40	1	12.5

Tabla XXIII.



- Se pudo determinar que de los 19 pacientes con una duración del tratamiento anticalcineurínico menor a 2 años, 8 (47.1%) desarrollaron resistencia, 5 (16.7%) desarrollaron dependencia y 6 (75%) respondieron al tratamiento.
- De los 18 pacientes con una duración del tratamiento anticalcineurínico entre 2 – 4 años, 4 (23.5%) desarrollaron resistencia, 13 (43.3%) desarrollaron dependencia y solo 1 (12.5%) respondió al tratamiento.
- De los 18 pacientes con una duración del tratamiento anticalcineurínico mayor a 4 años, 5 (29.4%) desarrollaron resistencia, 12 (40%) desarrollaron dependencia y 1 (12.5%) respondió al tratamiento anticalcineurínico.

FRECUENCIA DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA:

		Resistencia a inhibidores de calcineurina		Dependencia a inhibidores de calcineurina	
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Enfermedad renal crónica	Si	5	25	5	15.2
	No				

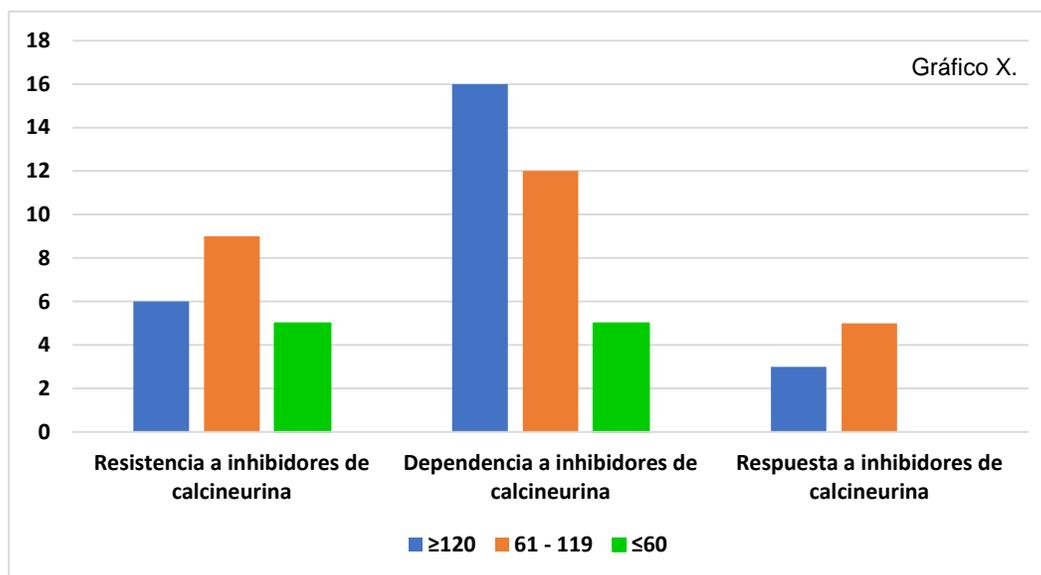
Tabla XXIV.

- Se observó que de los 10 pacientes con progresión a enfermedad renal crónica, 5 (25%) presentaban resistencia y 5 (15.2%) presentaban dependencia a inhibidores de calcineurina.

FRECUENCIA DE RESISTENCIA O DEPENDENCIA A INHIBIDORES DE CALCINEURINA Y TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR:

		Resistencia a inhibidores de calcineurina		Dependencia a inhibidores de calcineurina		Respuesta a inhibidores de calcineurina	
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Tasa de filtrado glomerular (TFG) ml/min/1.73m ²	≥120	6	30	16	48.5	3	37.5
	61 - 119	9	45	12	36.3	5	62.5
	≤60	5	25	5	15.2	0	0

Tabla XXV.



- En relación a la tasa de filtración glomerular, se determinó que de los pacientes con resistencia a inhibidores de calcineurina, 6 (30%) presentaban una TFG mayor o igual a 120 ml/min/1.73m², 9 (45%) presentaban TFG entre 61 – 119 ml/min/1.73m² y 5 (25%) presentaban una TFG menor a 60 ml/min/1.73m² con progresión a enfermedad renal crónica.
- Se observó que de los pacientes con dependencia a inhibidores de calcineurina, 16 (48.5%) presentaban una TFG mayor o igual a 120 ml/min/1.73m², 12 (36.3%) presentaban TFG entre 61 – 119 ml/min/1.73m² y 5 (15.2%) presentaban una TFG menor a 60 ml/min/1.73m² con progresión a enfermedad renal crónica.
- De los pacientes con respuesta a inhibidores de calcineurina, 3 (37.5%) presentaban una TFG mayor o igual a 120 ml/min/1.73m² y 5 (62.5%) presentaban TFG entre 61 – 119 ml/min/1.73m².

FRECUENCIA DE PROTEINURIA Y RESISTENCIA O DEPENDENCIA A INHIBIDORES DE CALCINEURINA:

		Resistencia a inhibidores de calcineurina		Dependencia a inhibidores de calcineurina		Respuesta a inhibidores de calcineurina	
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Proteinuria	Si	11	55	21	63.6	1	12.5

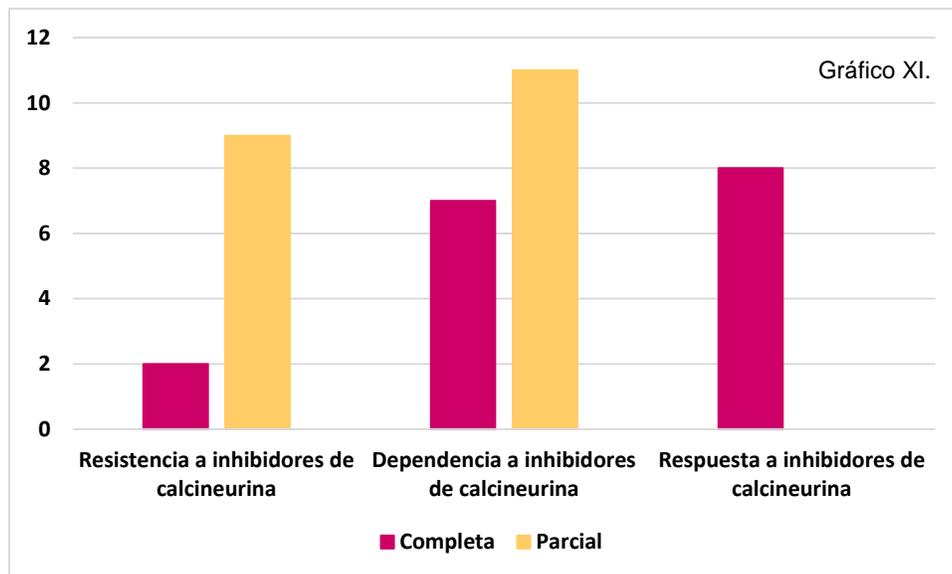
Tabla XXVI.

- En relación a los 33 pacientes con presencia de proteínas en orina, se determinó que 11 (55%) presentaban resistencia, 21 (63.6%) presentaban dependencia y 1 (12.5%) respondió de manera adecuada al manejo con inhibidores de calcineurina.

FRECUENCIA DE RESISTENCIA O DEPENDENCIA A INHIBIDORES DE CALCINEURINA Y REMISIÓN DEL SÍNDROME NEFRÓTICO:

		Resistencia a inhibidores de calcineurina		Dependencia a inhibidores de calcineurina		Respuesta a inhibidores de calcineurina	
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Remisión	Completa	2	18.2	7	38.9	8	100
	Parcial	9	81.8	11	61.1	0	0

Tabla XXVII.



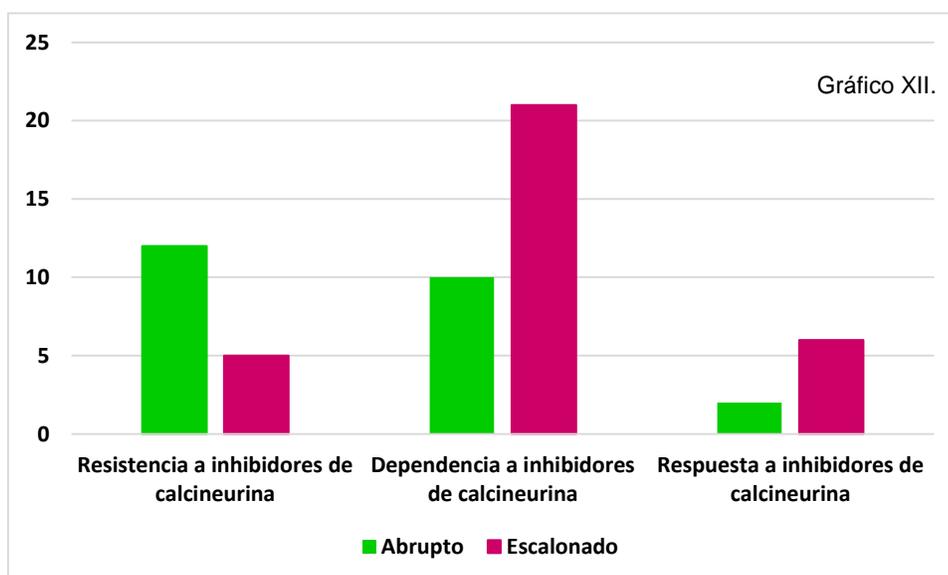
- De los 17 pacientes en los que se reportó remisión completa del síndrome nefrótico, 2 (18.2%) presentaban resistencia, 7 (38.9%) presentaban dependencia y 8 (100%) tuvieron una respuesta adecuada al tratamiento con inhibidores de calcineurina.

- De los 20 pacientes con reporte de remisión parcial del síndrome nefrótico, 9 (81.8%) presentaban resistencia y 11 (61.1%) presentaban dependencia a inhibidores de calcineurina.

FRECUENCIA DE FORMA DE RETIRO DEL TRATAMIENTO Y RESISTENCIA O DEPENDENCIA A INHIBIDORES DE CALCINEURINA: (TABLA XXVII)

Forma de retiro	Resistencia a inhibidores de calcineurina		Dependencia a inhibidores de calcineurina		Respuesta a inhibidores de calcineurina	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Abrupto	12	70.6	10	32.3	2	25
Escalonado	5	29.4	21	67.7	6	75

Tabla XXVIII.



- De los 24 pacientes en quienes se retiró de manera abrupta/súbita el inhibidor de calcineurina, 12 (70.6%) desarrollaron resistencia, 10 (32.3%) desarrollaron dependencia y sólo 2 (25%) respondieron adecuadamente al tratamiento anticalcineurínico.
- De los 32 pacientes en quienes se retiró de manera escalonada el inhibidor de calcineurina, 5 (29.4%) desarrollaron resistencia, 21 (67.7%) desarrollaron dependencia y 6 (75%) respondieron adecuadamente al tratamiento anticalcineurínico.

10. DISCUSIÓN

En el presente estudio se determinan las diferencias clínicas y bioquímicas de 61 pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico cortico-resistente o cortico-dependiente quienes desarrollaron resistencia o dependencia a inhibidores de calcineurina, valorados en los últimos 10 años por el servicio de Nefrología del Hospital Infantil de México “Dr. Federico Gómez”.

El género en quienes se presentó con mayor frecuencia resistencia o dependencia a inhibidores de calcineurina, fue el sexo masculino con 13 (65%) y 24 (72.7%) pacientes respectivamente, sin embargo se pudo conocer que el ser de sexo masculino no es una variable que aumente el riesgo de presentar resistencia (**p 0.947**) o dependencia (**p 0.165**) a inhibidores de calcineurina.

Así mismo, se logró documentar que la edad más frecuente de diagnóstico de síndrome nefrótico fue antes de los 2 años de edad con 24 (39.3%) pacientes, seguida de 3 – 6 años con 19 (31.2%) pacientes, presentando ambos grupos etarios desarrollo de resistencia o dependencia al tratamiento anticalcineurínico, sin embargo, se observa que la edad al diagnóstico no influía en la mala respuesta al tratamiento, con un valor de **p 0.754** para resistencia y un valor de **p 0.101** para dependencia a inhibidores de calcineurina.

En relación al tiempo entre el diagnóstico de la enfermedad y el inicio del tratamiento anticalcineurínico, 23 pacientes (37.7%) iniciaron el tratamiento en los siguientes 12 meses al diagnóstico y 22 (36.1%) en los primeros 2 años del diagnóstico, encontrándose que el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el inicio del manejo con inhibidores de calcineurina no es significativo (resistencia **p 0.143** y dependencia **p 0.398**) y no influye en el desarrollo futuro de mala respuesta al manejo anticalcineurínico.

En cuanto al tipo de presentación clínica del síndrome nefrótico, la presentación que se encontró con mayor frecuencia fue cortico-resistencia con 46 pacientes (75.4%), de los cuales 19 (95%) desarrollaron resistencia presentando una **p 0.044**, lo cual nos arroja que existe una asociación entre la presentación clínica de cortico-resistencia y desarrollo de resistencia a inhibidores de calcineurina, misma que no se demuestra con las otras presentaciones de cortico-dependencia y recaídas frecuentes.

La histopatología de la biopsia renal de los pacientes con mala respuesta a manejo anticalcineurínico reporta la presencia de 40 pacientes (65.6%) con glomerulosclerosis focal y segmentaria, seguida de proliferación mesangial y difusa en 15 pacientes (24.6%), observando que estos tipos histopatológicos pudieran influir en el desarrollo de resistencia o dependencia a inhibidores de calcineurina por su frecuencia de presentación en los pacientes estudiados, sin embargo se encontró que no existe una asociación estadísticamente significativa para el desarrollo de resistencia **p 0.056** y dependencia **p 0.165** al tratamiento anticalcineurínico.

De los pacientes en quienes se documentó mala respuesta esteroidea, se indicó iniciar manejo inmunosupresor de 1º línea con inhibidores de calcineurina, siendo el medicamento más utilizado el tacrolimus en 30 (61.2.8%) pacientes, seguido de ciclosporina A en 19 pacientes (38.8%) y se pudo determinar que, de los 61 pacientes a quienes se indicó tratamiento con anticalcineurínico, 33 (54.1%) desarrollaron dependencia, 20 (32.8%) resistencia y 8 pacientes (13.1%) presentaron adecuada respuesta al tratamiento, sin embargo se observó que el uso de uno u otro tratamiento no

influyó en el desarrollo de resistencia (**p 0.110**) o dependencia (**p 0.884**) a inhibidores de calcineurina.

Belzu Rodríguez menciona que el tratamiento indicado con mayor frecuencia fueron los anticalcineurínicos (Ciclosporina - Tacrolimus) determinando el uso de ciclosporina en 51 (42.1%), tacrolimus en 54 (44.6%), observando en nuestro estudio que el tratamiento preferido fue con tacrolimus sobre ciclosporina A, pudiendo deberse a mayor experiencia con el uso de este fármaco y a una menor tasa de efectos adversos reportados.

Es importante recalcar que el manejo anticalcineurínico requiere un monitoreo de los niveles séricos del inhibidor, los cuales se encontraban normales en 13 pacientes (23.2%), bajos en 34 (64.3%) y elevados en 7 (12.5%). En los 36 casos en los que se detectó que los niveles se encontraban bajos, 14 pacientes (93.3%) desarrollaron resistencia y 19 pacientes (57.6%) desarrollaron dependencia a inhibidores de calcineurina, siendo un valor bajo del inhibidor en sangre una variable estadísticamente significativa para el desarrollo de resistencia con un valor de **p <0.001** y desarrollo de dependencia con un valor de **p 0.047**.

Dentro del tratamiento del síndrome nefrótico, se encuentra el manejo antiproteínico con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II). En este estudio, se encontró que existe una asociación estadísticamente significativa entre el uso de ambos medicamentos de manera concomitante (31 pacientes 57.4%) y el desarrollo de resistencia a inhibidores de calcineurina (15 pacientes 75%) con un valor de **p 0.017** y el desarrollo de dependencia a anticalcineurínicos (11 pacientes 42.3%) con un valor de **p 0.005**.

Estos medicamentos son utilizados como coadyuvante de la terapia para ayudar a disminuir la proteinuria persistente en el síndrome nefrótico con mala respuesta esteroidea, reduciendo la proteinuria y retrasando la progresión de la enfermedad renal a través del bloqueo del sistema renina angiotensina²³. No existe un registro del impacto de esta intervención sobre el pronóstico a largo plazo, lo que si hay que tener en cuenta es que la combinación de anticalcineurínicos y de los IECA/ARA II puede aumentar la nefrotoxicidad y la evolución a la enfermedad renal crónica¹⁹.

La duración del tratamiento inmunosupresor recomendada por las guías KDIGO es mínimo de 6 meses y suspender el manejo si no se logra una remisión parcial o completa de la proteinuria⁹ y recomiendan una duración mínima de 12 meses si al menos se logra una remisión parcial en 6 meses. La duración total del tratamiento en pacientes con mala respuesta a inhibidores de calcineurina fue menor a 2 años en 19 pacientes (34.6%), 2 – 4 años en 18 pacientes (32.7%) y mayor de 4 años en 18 pacientes (32.7%), obteniendo un valor de **p 0.045** para el desarrollo de dependencia a inhibidores de calcineurina, lo que nos traduce que existe una asociación entre el tiempo de uso del tratamiento anticalcineurínico mayor de 2 años y la presencia de dependencia a este tratamiento.

En relación con la forma de retiro del inhibidor de calcineurina, se observó que de los 24 pacientes en quien se suspendió de manera abrupta el tratamiento, 12 (70.6%) desarrollaron resistencia y 10 (32.3%) desarrollaron dependencia, encontrando que existe una asociación entre el retiro súbito del medicamento y la presencia de resistencia al tratamiento con una **p 0.010**.

En cuanto al estado actual de los 61 pacientes con mala respuesta a esteroides y a inhibidores de calcineurina, 17 (45.9%) se encuentran en remisión completa y 20 (54.1%) en remisión parcial, presentando ambos grupos, pacientes con resistencia o dependencia inicial al manejo anticalcineurínico.

Además, en relación a la función renal, del total de pacientes estudiados, 10 (16.4%) tienen el diagnóstico actual de enfermedad renal crónica con una tasa de filtrado glomerular ≤ 60 ml/min/1.73m², siendo 5 pacientes resistentes y 5 pacientes dependientes a inhibidores de calcineurina, no encontrándose diferencia significativa entre la mala respuesta al tratamiento (resistencia **p 0.205** o dependencia **p 0.728**) y la progresión a enfermedad renal crónica. Así mismo al momento del estudio, 33 pacientes (54.1%) presentaban proteinuria, sin embargo esta no influía en el desarrollo de resistencia (**p 0.921**) o dependencia (**p 0.077**) al manejo anticalcineurínico.

11. CONCLUSIONES

El síndrome nefrótico es una de las enfermedades crónicas que se presenta con mayor frecuencia en pediatría. En los últimos años, se ha observado que los pacientes no sólo presentan mala respuesta a tratamiento esteroideo, sino que presentan además, una mala respuesta al tratamiento de 1º línea establecido en estos casos, los inhibidores de calcineurina. Esta mala respuesta (resistencia o dependencia), confiere una mayor morbimortalidad, ya que estos pacientes se mantienen sin remisión de la enfermedad por largos periodos de tiempo, confiriendo mayor riesgo de presentar complicaciones propias de la enfermedad (infecciones, falla renal aguda, trombosis, progresión a enfermedad renal crónica y muerte) además de que requieren mayores dosis de medicamento el cual además, es administrado por mayor tiempo al recomendado por las guías.

En este estudio, se encontró que existen factores que se asocian con un mayor riesgo de desarrollar falla al tratamiento anticalcineurínico.

Los factores asociados al desarrollo de resistencia a inhibidores de calcineurina fueron: presentación clínica de cortico-resistencia, uso concomitante de IECA y ARA II, niveles séricos bajos del inhibidor y suspensión súbita del tratamiento. Los factores asociados al desarrollo de dependencia a inhibidores de calcineurina fueron: uso concomitante de IECA y ARA II, niveles séricos bajos del inhibidor y duración del tratamiento mayor a 2 años.

Se observó que dentro de las causas prevenibles del desarrollo de resistencia o dependencia a inhibidores de calcineurina se encuentran el uso de IECA y ARA II junto con anticalcineurínicos, ya que aumentan la nefrotoxicidad y el riesgo de progresión a enfermedad renal crónica terminal. Además, es importante evaluar previo al inicio del fármaco inmunosupresor el estado socioeconómico del paciente y su familia, ya que el tratamiento anticalcineurínico es de costo elevado y será requerido por un periodo de tiempo considerable, esto para evitar abandono abrupto del tratamiento por no poder adquirir el medicamento, logrando así disminuir el riesgo de presentar una respuesta inadecuada al tratamiento con los inhibidores de calcineurina.

Así mismo, se considera importante tener presente la dosis inmunosupresora usada, ya que en la mayoría de nuestros pacientes se observó que presentaron niveles séricos bajos del fármaco por un periodo de tiempo prolongado, lo que ocasionó que presentaran una falla terapéutica a estos fármacos.

Se debe mencionar que este estudio debe ser el inicio de un cambio en el manejo del paciente con síndrome nefrótico no respondedor a esteroides, ya que con la información obtenida podremos aplicar estrategias que minimicen el riesgo de presentar a corto o largo plazo resistencia o dependencia a inhibidores de calcineurina, pudiendo así desarrollar estudios acerca de estos cambios (esquema terapéutico, respuesta al tratamiento, duración del tratamiento y complicaciones de la enfermedad) y su repercusión en la función renal y calidad de vida del paciente.

Además, es importante tomar en cuenta la importancia de en un futuro iniciar con el estudio genético de estos pacientes, ya que pudieran tener alguna mutación en los principales genes relacionados a desarrollo de síndrome nefrótico, pudiendo así establecer una terapéutica distinta que minimice los efectos adversos del tratamiento y mejore la calidad de vida de nuestros pacientes.

12. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Dentro de las limitaciones, se encuentra la falta de estudios previos de investigación sobre este tema.

Requiere un tamaño muestral elevado, además de ser necesario un mayor tiempo para investigar el problema y medir el cambio o la estabilidad en el tiempo.

Variabilidad existente en la calidad del fármaco de patente vs genérico

La dificultad en tiempo para el acceso a expedientes clínicos de mayor antigüedad por su ubicación en bodega, así como limitarse únicamente a la información registrada en el expediente clínico.

Pandemia por virus SARS-Cov2 que limitó el seguimiento de los pacientes en consulta externa, así como el acceso a los expedientes en el archivo clínico por falta de personal

13. LOGÍSTICA DEL ESTUDIO

Para recolectar la información de los registros médicos, el servicio de Nefrología del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” proporcionó una base de datos con el registro de 100 expedientes de pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico no respondedores a esteroides del 2007 - 2017.

Para la definición de síndrome nefrótico se verificó que cuente con los criterios de (hipoalbuminemia menor 2.5mg/dL, dislipidemia, proteinuria en rango nefrótico). De acuerdo al tratamiento esteroideo se clasificó en corticodependiente, corticorresistente, y de recaídas frecuentes, además del tipo histopatológico reportado por el servicio de patología.

Para catalogar la evolución a enfermedad renal crónica se realizó el cálculo del filtrado glomerular por fórmula de Schwartz-Bedside y se definió como enfermedad renal crónica según las guías KDIGO 2016.

14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	2019	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	2020	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	2021	Enero	Febrero	
Fase I																								
Elaboración de pregunta de investigación		■	■																					
Título			■																					
Búsqueda de información			■	■																				
Defensa de tesis				■	■																			
Fase II																								
Recolección de información						■	■		■	■	■	■	■	■	■									
Redacción y revisión									■	■	■	■	■	■	■									
1° Entrega														■										
Fase III																								
Revisión de expedientes															■	■	■	■						
Resultados																				■	■			
Análisis de resultados																					■			
Discusión y conclusión																						■		
Revisión																							■	■
Entrega																								■

15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Román E. Síndrome Nefrótico Pediátrico. *Protocolo diagnóstico y terapéutico en Pediatría AENP*. 2014;(1):283-301.
- 2 Downie, M. L., Gallibois, C., Parekh, R. S., & Noone, D. G. (2017). Nephrotic syndrome in infants and children: pathophysiology and management. *Paediatrics and International Child Health*, 37(4), 248–258.
- 3 Gómez-Morejón A, Pérez-González L, Chaviano-Mendoza O. El síndrome nefrótico en pediatría: un impacto en la infancia. *Revista Finlay* 2019]; 9(1).
- 4 Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 1993;43:1377–1384.
- 5 Lombel, R. M., Gipson, D. S., & Hodson, E. M. (2012). Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatric Nephrology*, 28(3), 415–426. doi:10.1007/s00467-012-2310-x
- 6 Roberti, I., & Vyas, S. (2010). Long-term outcome of children with steroid-resistant nephrotic syndrome treated with tacrolimus. *Pediatric Nephrology*, 25(6), 1117–1124. doi:10.1007/s00467-010-1471-8
- 7 Choudhry S, Bagga A, Hari P, Sharma S, Kalaivani M, Dinda A (2009) Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 53:760–769
- 8 Tanaka, R., Yoshikawa, N., Kitano, Y., Ito, H., & Nakamura, H. (1993). Long-term cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*, 7(3), 249–252. doi:10.1007/bf00853209
- 9 Lombel, R. M., Hodson, E. M., & Gipson, D. S. (2012). Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children: new guidelines from KDIGO. *Pediatric Nephrology*, 28(3), 409–414. doi:10.1007/s00467-012-2304-8
- 10 Bagga A, Mudigoudar BD, Hari P, Vasudev V (2004) Enalapril dosage in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 19:45–50
- 11 Li Z, Duan C, He J, Wu T, Xun M, Zhang Y, Yin Y (2010) Mycophenolate mofetil therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 25:883–888
- 12 KDIGO. Chapter 3: Steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. (2012). *Kidney International Supplements*, 2(2), 163–171. doi:10.1038/kisup.2012.16
- 13 KDIGO. Chapter 4: Steroid-resistant nephrotic syndrome in children. (2012). *Kidney International Supplements*, 2(2), 172–176. doi:10.1038/kisup.2012.17
- 14 Hoseini Rozita, Sabzian Kamran, et al. Efficacy and Safety of Rituximab in Children with Steroid- and Cyclosporine-resistant and Steroid- and Cyclosporine-

dependentnephrotic síndrome. IranianJournal of KidneyDiseases. Volume 12. Number 1. January 2018. IJKD 2018;12:27-32

15 Aguilar Kitsu María, Zepeda Martínez Claudia, et al. Síndrome nefrótico corticorresistente: 15 años de experiencia en el Hospital de Pediatría, Centro Médico nacional Siglo XXI. Bol MedHospInfantMex 2012;69 (5): 411-417

16 Sairam, V., Kalia, A., Rajaraman, S., &Travis, L. (2002). Secondaryresistance to cyclosporin A in childrenwithnephroticsyndrome. PediatricNephrology, 17(10), 842–846. doi:10.1007/s00467-002-0896-0

17 Wang Chia-shi, Greenbaum Larry. Nephrotic síndrome. PediatrClin N Am 66 (2019) 73–85

18 Pasini Andrea, Benetti Elisa, Conti Giovanni, et al. TheItalianSocietyforPediatricNephrology (SINePe) consensusdocumentonthemanagement of nephroticsyndrome in children: Part I - Diagnosis and treatment of thefirstepisode and thefirstrelapse. ItalianJournal of Pediatrics(2017) 43:41

19 Belzu Rodríguez, A (2018). Diferencias clínicas y bioquímicas en pacientes con síndrome nefrótico corticodependiente, corticorresistente y recaídas frecuentes que desarrollaron enfermedad renal crónica. (Tesis de posgrado). Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México.

20 Hodson E. Craig J. Corticosteroid therapy for steroid sensitive nephrotic syndrome in children: dose or duration? J Am SocNephrol. 2013; (24):7–9

21 Zagury A. Oliveira A. Araujo A. Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children: long-term follow-up and risk factors for end-stage renal disease. J Bras Nefrol. 2013;(35):191-199

22 JA Webb Nicholas. Long-termtapering versus standard prednisolone (steroid) therapyforthetreatment of theinitialepisode of childhoodnephrotic síndrome: nationalmulticentrerandomiseddoubleblindstudy. NationalInstituteforHealthResearchHealthTechnologyAssessmentprogramme. April 2017. 2010-022489-29

23 Andolino T. Reid-Adam J. Nephrotic Syndrome. Pediatrics in Review. 2015;(36):256-288

24 Hahn D. Hodson E. Willis N. Craig J. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children, The Cochrane Library, Cochrane Kidney and Transplant Group Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015; (3):135-161

25 Wu B. Mao J. Shen H. et al. Triple immunosuppressive therapy in steroid resistant nephrotic syndrome children with tacrolimus resistance or tacrolimus sensitivity but frequently relapsing. Nephrology. 2015; (20):18–24.

- 26** Kamel El-Reshaid, Wael El-Reshaid & John Mada (2005) Combination of Immunosuppressive Agents in Treatment of Steroid-Resistant Minimal Change Disease and Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis, *Renal Failure*, 27:5, 523-530
- 27** Liu_ID, Willis_NS, Craig_JC, Hodson_EM. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 11. Art. No.: CD003594.
- 28** Larkins_NG, Liu_ID, Willis_NS, Craig_JC, Hodson_EM. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 4. Art. No.: CD002290
- 29** Trautmann, A., Vivarelli, M., Samuel, S., Gipson, D., Sinha, A., Haffner, D. (2020). IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*.
- 30** Seif E. Ibrahim E. Nadia G. Salman M. Histological Pattern of Steroid Resistant Nephrotic Syndrome in Egyptian children: a single centered study. *J Nephropathology*. 2013; (2): 53-60.

16. ANEXOS

COMPARACIÓN EN LA PRESENTACIÓN CLÍNICA DEL SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICO-RESISTENTE Y CORTICO-DEPENDIENTE SEGÚN RESISTENCIA O DEPENDENCIA A INHIBIDORES DE CALCINEURINA

		Total		Resistencia a inhibidores de calcineurina		Dependencia a inhibidores de calcineurina		Respuesta a inhibidores de calcineurina	
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Hombre	40	65.6	13	65	24	72.7	3	37.5
	Mujer	21	34.4	7	35	9	27.3	5	62.5
Edad al diagnóstico	≤2 años	24	39.3	8	40	14	42.4	2	25
	3 - 6 años	19	31.2	5	25	13	39.4	1	12.5
	≥7 años	18	29.5	7	35	6	18.2	5	62.5
Tipo de presentación	Cortico-dependiente	12	19.7	1	5	8	24.3	3	37.5
	Cortico-resistente	46	75.4	19	95	24	72.7	3	37.5
	Recídas frecuentes	3	4.9	0	0	1	3	2	25
Histopatología biopsia renal	Cambios mínimos	6	9.8	0	0	4	12.1	2	25
	GEFyS	40	65.6	17	85	18	54.6	5	62.5
	Proliferación mesangial	15	24.6	3	15	11	33.3	1	12.5
Tiempo entre Dx e inhibidor	<1 año	23	37.7	6	30	14	42.4	3	37.5
	1 - 2 años	22	36.1	6	30	12	36.4	4	50
	>2 años	16	26.2	8	40	7	21.2	1	12.5
Tratamiento	Ciclosporina A	19	38.8	7	58.3	11	37.9	1	12.5
	Tacrolimus	30	61.2	5	41.7	18	62.1	7	87.5
Otros inmunosupresores	MMF	12	19.7	8	40	4	12.1	0	0
	Rituximab								
Niveles de inhibidor de calcineurina	Normales	13	23.2	1	6.7	9	27.3	3	37.5
	Bajos	36	64.3	14	93.3	19	57.6	3	37.5
	Elevados	7	12.5	0	0	5	15.1	2	25
Uso de IECA/ARA II antiproteínúrico	IECA o ARA II	23	42.6	5	25	15	57.7	3	37.5
	IECA + ARAII	31	57.4	15	75	11	42.3	5	62.5
Duración de tratamiento	<2 años	19	34.6	8	47.1	5	16.7	6	75
	2 - 4 años	18	32.7	4	23.5	13	43.3	1	12.5
	>4 años	18	32.7	5	29.4	12	40	1	12.5
Enfermedad renal crónica	Si	10	16.4	5	25	5	15.2	0	0
Tasa de filtrado glomerular (TFG) ml/min/1.73m2	≥120	25	41	6	30	16	48.5	3	37.5
	61 - 119	26	42.6	9	45	12	36.3	5	62.5
	≤60	10	16.4	5	25	5	15.2	0	0
Proteinuria	Si	33	54.1	11	55	21	63.6	1	12.5
Remisión	Completa	17	45.9	2	18.2	7	38.9	8	100
	Parcial	20	54.1	9	81.8	11	61.1	0	0
Forma de retiro	Abrupto	24	42.9	12	70.6	10	32.3	2	25
	Escalonado	32	57.1	5	29.4	21	67.7	6	75
Nefrotoxicidad	Si	47	77	10	50	30	90.9	7	87.5