



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA
“DR. SILVESTRE FRENK FREUND”
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TÍTULO:

RESPUESTA AL TRATAMIENTO ADMINISTRADO A PACIENTES CON
SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICORRESISTENTE EN EL HOSPITAL DE
PEDIATRÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:
PEDIATRIA

PRESENTA:

DR. LUIS ARTURO ARELLANO SANTOS

Teléfono: 2291600061

Correo electrónico: arellano.santos.luis.arturo@hotmail.com

ASESOR DE TESIS:

DRA. CLAUDIA DEL CARMEN ZEPEDA MARTÍNEZ

JEFA DE SERVICIO DE NEFROLOGÍA PEDIATRICA

Correo electrónico: claudia.zepedama@imss.gob.mx

Ciudad Universitaria, CD. MX. 12 de enero de 2024



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.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El síndrome nefrótico se caracteriza por la triada de proteinuria en rango nefrótico, hipoalbuminemia y edema. El tratamiento inicial, es con el uso de esteroides orales, logrando una remisión completa del 80-90% de la enfermedad. En los casos en que sean corticorresistente, existen otros protocolos de tratamiento que pueden ser aplicados. De estos, los inhibidores de calcineurina, han logrado en algunos casos la remisión completa en el 30-80%.

OBJETIVO: Describir la respuesta al tratamiento en los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente que asistieron a la consulta externa por el servicio de Nefrología pediátrica durante el periodo comprendido entre enero del 2015 y diciembre del 2019 en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

MATERIAL Y MÉTODOS: se realizó un estudio cohorte retrospectivo, descriptivo, donde se identificó a los pacientes pediátricos que acuden al servicio de nefrología pediátrica de la UMAE HP CMN SIGLO XXI con diagnóstico de síndrome nefrótico corticorresistente y se evaluó la respuesta al tratamiento que se le administró.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: La estadística descriptiva se utilizó para las variables cualitativas con frecuencia y porcentajes. Para las variables cuantitativas se demostró distribución no paramétrica y se reportó en mediana, mínimo y máximo.

RESULTADOS: Con respecto al tratamiento, se encontró que, de los 58 pacientes incluidos, una remisión total en 49 pacientes (84.48%), remisión parcial en 3 pacientes (5.17%) y sin remisión 6 pacientes (10.34%), y con respecto al uso de ciclosporina como tratamiento principal, encontramos que 48 pacientes (82.75%) lograron la remisión total y solo 10 pacientes (17.24%) se decidió cambió el tratamiento. Además, se han presentado un perfil bajo de efectos adversos en comparación con los resultados obtenidos en otros estudios.

CONCLUSIÓN: Los pacientes tratados en nuestra unidad de síndrome nefrótico corticorresistente han mostrado una adecuada respuesta al tratamiento implementado.

Contenido

ANTECEDENTES	1
SÍNDROME NEFRÓTICO	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	10
JUSTIFICACIÓN	11
HIPÓTESIS	12
OBJETIVOS	13
OBJETIVO GENERAL.....	13
OBJETIVO ESPECÍFICO	13
MATERIAL Y MÉTODOS	14
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	14
DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	16
TAMAÑO DE MUESTRA	20
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.....	21
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
ASPECTOS ÉTICOS.....	23
RESULTADOS	25
DISCUSIÓN.....	31
CONCLUSIÓN	38
BIBLIOGRAFÍA.....	39

ANTECEDENTES

SÍNDROME NEFRÓTICO

El síndrome nefrótico es una enfermedad renal común en pediatría que se caracteriza por la fuga de proteínas desde el torrente sanguíneo hacia la orina causando daño glomerular¹. Clásicamente se caracteriza por la triada de: 1) proteinuria en rango nefrótico (>40 mg/m²/h o proporción proteína/creatinina urinaria >200 mg/ml o 3 + proteína en labstix, 2) hipoalbuminemia (<25 g/L) y edema^{1,2}. Algunos autores consideran un cuarto elemento que es la hiperlipidemia³.

Se ha reportado una incidencia de 2-16.9/100, 000 niños y una prevalencia de 16 por 100,000 niños, con variabilidad de acuerdo con el grupo étnico y a la localización geográfica^{1,4,5}.

De acuerdo con su etiología puede ser clasificado de acuerdo con la edad de presentación como congénito o infantil, a su mecanismo patogénico como primario o secundario, a las características histológicas de la biopsia renal o de acuerdo con la respuesta al tratamiento^{3,6}.

Dentro de su fisiopatología, se hace hincapié en 3 partes. La primera engloba a los podocitos que son células altamente especializadas que funcionan para apoyar y mantener el mecanismo de filtración de la membrana basal glomerular del riñón, sin embargo, con limitada habilidad de dividirse y regenerarse por lo que las hace vulnerables al daño. En segundo lugar, se encuentra la desregulación inmunológica, en la cual se sospecha que el síndrome nefrótico ocurre posterior a la exposición de un alérgeno. Por último, se encuentran los factores de permeabilidad circulatoria como son el factor de permeabilidad vascular o la citocina 1 parecido a la cardiotrofina los cuales permiten mayor permeabilidad a la albumina¹.

Clásicamente se presenta con historia de edema progresivo, inicialmente periorbital y de predominio matutino, aunque también puede aparecer en labios o escroto y en extremidades inferiores. Puede haber antecedentes de infecciones principalmente de la vía aérea superior. La orina se describe como espumosa. En cuadros clínicos más severos puede desarrollarse anasarca, derrame pleural o pericárdico,

causando disnea. En cuanto al dolor abdominal puede ser secundario a hipoperfusión e íleo^{1,7}.

Entre las complicaciones esperadas se pueden encontrar cuadros infecciosos secundarios a la disfunción de las células T y la pérdida de las inmunoglobulinas por la orina. También se puede presentar oliguria y depresión de volumen, que pueden llegar a desarrollar lesión renal aguda. La hipercoagulabilidad se puede identificar en estos casos, con riesgo de presentar trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y en casos más raros trombosis arterial. Por último, podemos encontrar hiperlipidemia, por el aumento de la síntesis de colesterol, triglicéridos y lipoproteínas entre otros mecanismos¹.

En cuanto al diagnóstico, este inicialmente se realiza al identificar la triada de proteinuria, hipoalbuminemia y edema. Cuando se presenta como primer episodio se deben realizar ciertos estudios como son examen general de orina, cuantificación de proteínas y creatininas en muestra de orina recolectada durante 24 h, electrolitos séricos, albúmina sérica, citometría hemática, perfil lipídico y pruebas de función renal. Y en caso de sospecharse asociación con síndrome nefrítico, se tendrían que agregar pruebas inmunológicas y virales. Todo esto con el fin de definir si el síndrome nefrítico es primario o secundario a alguna otra patología y para poder darle el tratamiento más adecuado^{1,2}.

También se menciona el poder realizar pruebas genéticas, las cuales se podrán realizar en ciertas circunstancias: síndrome nefrítico congénito o casos familiares¹.

En cuanto a la biopsia renal, es la prueba definitiva para llegar al diagnóstico de certeza, sin embargo, no es requerida inicialmente para dar el diagnóstico de síndrome nefrítico, debido a que los riesgos superan a los beneficios, así como se mencionara, la presentación más común en la edad pediátrica es la enfermedad por cambios mínimos hasta en un 80-90% dependiendo de la bibliografía consultada^{2,5,8}.

Entre las indicaciones para la realización de la biopsia renal en los casos en que sea el primer episodio, podremos encontrar edad menor de un año y mayores de 12

años, elevación persistente de la creatinina sérica, hipocomplementemia, hematuria franca, hipertensión persistente, síndrome nefrótico secundario, síndrome nefrótico asociado a algún otro síndrome, falla renal no explicada por hipovolemia, infección por VIH, tuberculosis, VHC o VHB y resistencia a esteroides ^{1,2,5,8}.

El repetir la biopsia durante el tratamiento o el seguimiento sólo sería informativa. No se ha establecido cuándo y con qué periodicidad se debería repetir. En general la decisión de realizar otra biopsia se debe considerar si se desea cambiar el tratamiento ya establecido. Entre las indicaciones para repetir la biopsia encontramos: a) cuando ocurre un deterioro inexplicable de la función renal, b) cuando hay cambios clínicos y bioquímicos que sugieren cambio en el tipo de lesión dentro del mismo diagnóstico, c) cuando la cronicidad y actividad de la enfermedad no está muy clara y d) para definir un punto de no retorno⁸.

Una vez tomada la biopsia, para que tenga valor diagnóstico debe incluir al menos 25 glomérulos. Aunque el diagnóstico se podría hacer solo observando el glomérulo, esta debe ser examinada en tres modalidades: microscopía electrónica, de luz e inmunofluorescencia⁹.

Los patrones histológicos de las enfermedades glomerulares que podemos encontrar son los siguientes^{10,11,12}.

1.- Cambios mínimos: es el patrón más común hasta en un 80%. A la microscopía de luz muestra un glomérulo normal y túbulos con células epiteliales viscerales prominentes y edematosas. La inmunofluorescencia suele ser normal y la microscopía electrónica muestra borramiento difuso de los podocitos o fusión de estos.

2.- Glomeruloesclerosis focal y segmentaria: segundo patrón más común. Se caracteriza por esclerosis de segmentos de penacho en algunos glomérulos, con expansión del mesangio y colapso de algunas luces capilares. Los podocitos pueden estar hipertróficos e hiperplásicos. En la inmunofluorescencia de los glomérulos lesionados se identifican depósitos de IgM y C3. En la microscopía electrónica los segmentos de esclerosis muestran aumento de la matriz mesangial.

3.- Membranosa: más común en el adulto. Se caracteriza por formación de proyecciones perpendiculares de material similar al de la membrana basal glomerular en la parte externa de ésta, formando especulaciones o también llamadas spikes. En la inmunofluorescencia se observa depósito granular parietal de IgG acompañados de C3. En la microscopía electrónica se ven depósitos electrodensos subepiteliales o epimembranosos.

4.- Mesangial: entre las que podemos encontrar la nefropatía por IgA. En la microscopía de luz se observa proliferación mesangial de la matriz y de células, y la nefritis proliferativa focal. En la inmunofluorescencia se presentan depósitos mesangiales de IgA y pueden estar acompañados de IgG e IgM y de C3. En la microscopía electrónica encontramos depósitos mesangiales electrodensos. Se localizan con mayor frecuencia entre el mesangio y la luz capilar.

5.- Membrano-proliferativa. - también conocida como mesangiocapilar. Se caracteriza por engrosamiento de las paredes capilares acompañada de proliferación celular predominantemente capilar. Histológicamente se clasifica en 3 tipos.

Una vez hecho el diagnóstico, la siguiente etapa es implementar el tratamiento más adecuado. Pero antes se deben aclarar ciertos términos para entender la respuesta al tratamiento. Entre estas definiciones podemos encontrar:

1.- Remisión completa: primera orina de la mañana o recolección de 24 h, índice proteína/creatinina menor de 200 mg/g (o 20 mg/mmol) o proteinuria menor de 4 mg/m² por hora o tira negativa o con trazas, en 3 o más ocasiones consecutivas.

2.- Remisión parcial: primera orina de la mañana o recolección de 24 h, índice proteína/creatinina mayor de 200 mg/g, pero menor de 2 g/g (o más de 20 y menos de 200 mg/mmol) o reducción de la proteinuria a más de 4 mg/m² por hora o albúmina sérica mayor de 30 g/l (3 g/dl)

3.- No remisión: proteinuria en rango nefrótico. Tira reactiva urinaria con más de 3 +, en 3 días consecutivos.

4.- Síndrome nefrótico corticosensible: remisión completa después de 4 semanas de prednisona o prednisolona a dosis estándar.

5.- Síndrome nefrótico con recaída infrecuente: menos de 2 recaídas por 6 meses dentro de los 6 meses de inicio de la enfermedad o menos de 4 recaídas por 12 meses en un periodo subsecuente de 12 meses.

6.- Síndrome nefrótico con recaída frecuente: más de 2 recaídas por 6 meses dentro de los 6 meses de inicio de la enfermedad o más de 4 recaídas por 12 meses en un periodo subsecuente de 12 meses.

7.- Síndrome nefrótico corticodependiente: dos recaídas consecutivas durante la terapia con prednisona o prednisolona (durante dosis altas o durante el descenso) o dentro de los 15 días de la discontinuación de prednisona o prednisolona.

8.- Síndrome nefrótico Corticorresistente: falta de remisión completa a 4 semanas de terapia con prednisona o prednisolona diaria a dosis estándar

9.- Respondedor tardío: remisión completa a las 6 semanas.

10.- Síndrome nefrótico corticorresistente respondedor a inhibidor de calcineurina: remisión parcial después de 6 meses de tratamiento y/o remisión completa después de 12 meses de tratamiento con inhibidor de calcineurina a adecuadas dosis y/o niveles.

11. Síndrome nefrótico corticorresistente a inhibidor de calcineurina: Ausencia de remisión parcial después de al menos 6 meses de tratamiento con un inhibidor de calcineurina a adecuadas dosis y/o niveles.

12.- Síndrome nefrótico corticorresistente resistente a múltiples fármacos: ausencia de remisión completa después de 12 meses de tratamiento con 2 agentes ahorradores de glucocorticoides de dos mecanismos distintos a dosis estándar.

El tratamiento inicial, en los casos de primera vez, es con el uso de esteroides orales, principalmente prednisona o prednisolona. El tratamiento consiste en administrar prednisona (o prednisolona) a una dosis de 60 mg/m²sc/día o 2 mg/kg/día con un máximo de 60 mg/kg durante 6 semanas. Posteriormente una

dosis de prednisona (o prednisolona) de 40 mg/m²sc/día o 1.5 mg/kg/día con dosis máxima de 40 mg/kg en días alternos por 4 semanas y después disminuyendo la dosis progresivamente durante las siguientes 4 semanas hasta retiro total del mismo. Con este régimen se logra una remisión completa del 80-90% de la enfermedad y de estos 94% logra esta remisión dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento. Sin embargo, aunque hay una buena respuesta inicial, 80-90% de los niños tendrán más de una recaída en los siguientes 2 meses. En el caso de recaídas infrecuentes, en paciente con síndrome nefrótico sensible a esteroides, el tratamiento será con prednisona (o prednisolona) a una dosis de 60 mg/m²sc/día o 2 mg/kg/día con un máximo de 60 mg/día hasta que el niño logre la remisión completa al menos por 3 días. Posteriormente una dosis de prednisona (o prednisolona) de 40 mg/m²sc/día o 1.5 mg/kg/día con dosis máxima de 40 mg/kg en días alternos por al menos 4 semanas. En los casos de recaídas frecuentes o síndrome nefrótico corticodependiente, será con prednisona hasta que el niño logre la remisión por al menos 3 días, seguido de tratamiento en días alternos con prednisona por al menos 3 meses e ir reduciendo la dosis. Aconsejando también que durante episodios de infecciones de vías aéreas superiores se mantenga dosis diaria de prednisona, aunque se encuentren en terapia de días alternos.

En los casos en que, el paciente presente recaídas frecuentes, sea corticodependiente o corticorresistente, existen otros protocolos de tratamiento que pueden ser aplicados. De estos el que se ha visto mejor respuesta, es decir mejor tasa de remisión, fue los inhibidores de calcineurina, logrando en algunos casos la remisión completa en el 30% y remisión parcial en el 19% de todos los pacientes, corroborando lo que se encuentra en otros estudios de 31% hasta 89% de remisión completa y 19% hasta 38% de remisión parcial¹³⁻¹⁶. A continuación se describirán los fármacos utilizados:

Ciclosporina^{14,17,18}: forma parte de los inhibidores de la calcineurina, es un inmunosupresor que se utiliza como primera línea en casos de síndrome nefrótico corticorresistente, y utilizado como un ahorrador de esteroides en los casos de síndrome nefrótico con recaídas frecuentes o corticodependientes. Su mecanismo

de acción consiste en disminuir la respuesta inmune celular al inhibir la producción de anticuerpos T-dependientes y a inhibir la producción y liberación de linfocinas incluyendo interleucina 2. Además, se ha documentado el efecto directamente en los podocitos estabilizando la actina de su citoesqueleto. Se presenta una tasa de efectividad del 50-100%. La dosis recomendada como ahorrador de corticosteroide es de 4-5 mg/kg/día dividido en dos dosis, por al menos 12 meses. Se menciona una remisión total de 78.5% y una remisión parcial de 19%. En nuestro hospital se utiliza por 3 años y se continua hasta conseguir un año de remisión sin recaídas y solo se suspendió en caso de recaídas frecuentes o nefrotoxicidad. Con esto último logrando una remisión del 90%. Algunos pacientes se han presentado ciclosporinarresistente la cual se define como falta de respuesta a la ciclosporina después de 6 meses de tratamiento. Aunque algunas bibliografías consideran resistencia cuando no desaparece el edema o proteinuria después de 12 semanas de tratamiento.

Ciclofosfamida^{13,14,19-22}: perteneciente al grupo de los alquilantes, es un inmunosupresor que se utiliza como segunda línea en el tratamiento del síndrome nefrótico corticodependiente y corticorresistente. Se menciona como el mejor tratamiento debido a que presenta el menor rango de recaídas en comparación con los otros medicamentos. Sin embargo, algunos estudios reportan una remisión completa del 43.1%, con mayor porcentaje en remisiones parciales. En nuestro hospital, es utilizado como una opción de primera línea a la ciclosporina en caso de que el paciente presente daño en la función renal. En cuanto su eficacia, se ha demostrado que en combinación con corticosteroides se logró una remisión del 72% a dos años y 36% a 5 años, en síndrome nefrótico con recaídas frecuentes, en nuestro centro hospitalaria se vio una eficacia similar a la ciclosporina, sin embargo, al ser los pacientes con deterioro renal, se presenta un peor pronóstico. Su mecanismo de acción consiste en la supresión de las células T y actúa directamente previniendo la división del DNA, así como de su síntesis. La dosis recomendada depende de la bibliografía encontrándose dosis de 2 mg/kg/día por 8 a 12 semanas con dosis máxima acumulada de 168 mg/kg ó 500-700 mg/m²/dosis mensuales (6-12 bolos). En nuestro hospital se utiliza la administración vía oral, en comparación

con la bibliografía que la administración es vía intravenosa. Con este fármaco también se han documentado casos de resistencia la cual se dice cuando no se logra la remisión completa después de 6 semanas de tratamiento.

Micofenolato^{1,14,23}: el principio activo es el ácido micofenolato sódico. Es un potente selectivo y reversible inhibidor de la enzima deshidrogenasa monofosfato de inosina, clave en la síntesis de purinas de los linfocitos activos. Es decir, inhibe la proliferación de linfocitos B y T e inducción de la apoptosis de las células T activadas. Principalmente utilizado en el síndrome nefrótico corticosensible. La dosis recomendada es 120 mg/m²/día dividido en dos dosis por al menos 12 meses. Se utiliza en algunos casos como tercera línea. En estudios se ha demostrado su eficacia sin embargo es menor comparada con los tratamientos mencionados anteriormente.

Tacrolimus^{1,8,15,24}: inhibidor de calcineurina que tiene como mecanismo de acción el bloqueo de la translocación de los componentes citosólicos del factor nuclear activador de las células T. Se usa en el tratamiento del síndrome nefrótico corticodependiente y corticorresistente. Tiene una eficacia similar a la ciclosporina con menores efectos adversos, sin embargo, se cuenta con pocos estudios al respecto. La dosis usual es 0.1 mg/kg/día dividido en dos dosis por lo menos 12 meses.

Rituximab^{1,8,25,26}: anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20, causa apoptosis de las células B, originando depleción de estas. Indicado en los síndromes nefróticos corticodependientes con recaídas frecuentes, así como en los que no han respondido a la terapia combinada.

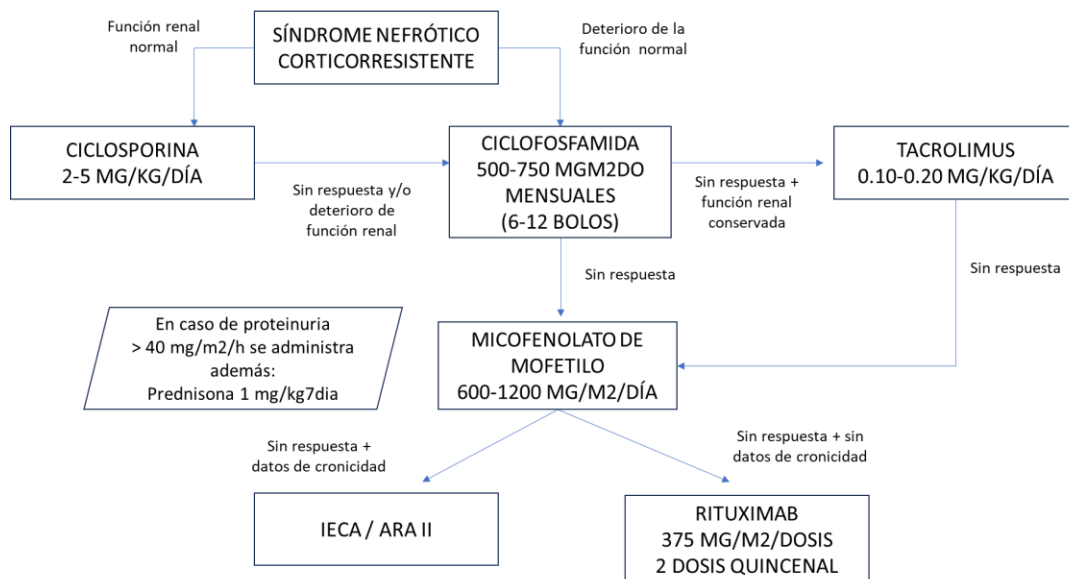
Levamisole²⁷⁻²⁹: derivado sintético del imidazol que posee acción inmunomodulador. Induce las células Th1 y Th2 a través de la actividad de la interleucina 18. La dosis habitual es 2.5 mg/kg en días alternos por al menos 12 meses. Se decide que el 50 % de los niños recaen al ser suspendido el tratamiento.

Vincristina³⁰: un alcaloide de vinca, utilizado en el área de oncología, se ha demostrado su efectividad en el síndrome nefrótico corticorresistente, aunque con

varios efectos adversos, por lo que se necesitan más estudios para apoyar su uso. Su mecanismo de acción consiste en evitar la formación de microtúbulos del huso para evitar la alineación y movimientos de los cromosomas, así como se ha visto que es un potente inhibidor de la topoisomerasa II.

En la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XX¹⁵, el servicio de Nefrología Pediátrica administra el siguiente esquema (figura 1): primera línea con ciclosporina de 2 a 5 mg/kg/día, dividido en dos dosis a día. Solo en el caso de presentar alguna alteración en la función renal como son alteraciones electrolíticas o alteración en el ácido úrico sérico³¹, se suspende el tratamiento y se inicia como alternativa la ciclofosfamida a dosis de 500-750 mg/m²/dosis dividida en 2 días, con intervalo de administración de 30 días. Como tercera línea en caso de llegar a la remisión, opta por cambiar a tratamiento con micofenolato de mofetilo a dosis de 600 a 1200 mg/m²/día. Además, independientemente del escalón de tratamiento que se encuentre el paciente se agrega prednisona a 1 mg/kg/día o metilprednisolona en caso de proteinuria en rangos nefrótico.

Figura 1. Esquema de tratamiento del síndrome nefrótico corticorresistente



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome nefrótico es una de las enfermedades glomerulares más frecuentes durante la etapa pediátrica. Siendo una de las patologías más estudiadas en el campo de la nefrología. ^{15,16}

En México no se cuenta con muchos estudios sobre la incidencia o prevalencia de la enfermedad. Se conoce que el Hospital infantil de México atiende cada año entre 35- 40 casos nuevos de síndrome nefrótico siendo la gran mayoría pacientes en edad preescolar, con una mayor prevalencia en hombres de 1:1.5. En el caso del Instituto Mexicano del Seguro Social en el Hospital de Pediatría del Centro Médico de Occidente entre los años 2007 y 2009 se llevan a cabo 13, 419 consultas en el servicio de nefrología de las cuales 829 fueron de síndrome nefrótico.

A pesar de que más del 80 % responden inicialmente al tratamiento con corticosteroides, un 10% presenta resistencia a este tratamiento ameritando otras alternativas.

Por lo anterior, desde 1997, en el hospital de Pediatría se inaugura la clínica de excelencia de síndrome nefrótico, con el fin de dar tratamiento a los pacientes que presentan síndrome nefrótico corticorresistente, y evitar la progresión de la enfermedad hasta la enfermedad renal crónica.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la respuesta al tratamiento administrado de los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente que asistieron a la consulta externa por el servicio de Nefrología pediátrica durante el periodo comprendido entre enero del 2015 y diciembre del 2019 en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI

JUSTIFICACIÓN

Con la creación de la clínica de excelencia de síndrome nefrótico del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se ha dado tratamiento a la población mexicana con dicha patología. Desde su creación, en el 2012 se publicó un artículo donde se revisó todos los casos que se han presentado con síndrome nefrótico corticorresistente en el servicio de nefrología pediátrica, se evaluó el tratamiento utilizado, su respuesta al mismo, así como la función renal que presentaron. Los resultados de este estudio demostraron que los tratamientos que se administran en nuestra unidad y su respuesta se comparan a los encontrados en otras publicaciones de otros países.^{15,16} En cuanto a los datos de nefrotoxicidad, se mencionó que en caso de presentarlos se suspendía el tratamiento establecido.

Por lo anterior, convendría nuevamente recabar los datos obtenidos en estos años, para plantearnos el continuar con los mismos esquemas de tratamiento, así como identificar nuevos obstáculos y ver la posibilidad de poder adicionar nuevos fármacos ya aprobados para el tratamiento del síndrome nefrótico corticorresistente en los pacientes que antes no presentaron respuesta a los esquemas con los que se contaba.

HIPÓTESIS

Se espera que el 80% de los pacientes corticorresistentes que asistieron a la consulta externa de nefrología pediátrica durante el periodo comprendido entre enero del 2015 y diciembre del 2019 en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI respondan en forma adecuada al tratamiento farmacológico inicial, y solo el 20% lo haga de forma parcial o se encuentre con la enfermedad activa.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir la respuesta al tratamiento administrado en los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente que asistieron a la consulta externa por el servicio de Nefrología pediátrica durante el periodo comprendido entre enero del 2015 y diciembre del 2019 en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI

OBJETIVO ESPECÍFICO

Describir el porcentaje de remisión completa en los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente que asistieron a la consulta externa por el servicio de Nefrología pediátrica durante el periodo comprendido entre enero del 2015 y diciembre del 2019 en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Describir el porcentaje de nefrotoxicidad a ciclosporina en los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente que asistieron a la consulta externa en el servicio de Nefrología pediátrica durante el periodo comprendido entre enero del 2015 y diciembre del 2019 en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI

MATERIAL Y MÉTODOS

Lugar donde se realizará el estudio: Consulta externa del Servicio de Nefrología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Tipo de estudio: Estudio cohorte retrospectiva, descriptivo, longitudinal.

Población de estudio: Pacientes pediátricos con diagnóstico de Síndrome Nefrótico Corticorresistente

Inicio de la cohorte: Cita del servicio de Nefrología Pediátrica en donde se haya corroborado el diagnóstico de síndrome nefrótico corticorresistente.

Tiempo de seguimiento: se dará seguimiento a las 4 semanas, a los 6 meses y al año posterior al tratamiento para valorar la respuesta al tratamiento indicado y valorar nefrotoxicidad presentada.

Término de la cohorte: al año posterior de haber sido diagnosticado el paciente con síndrome nefrótico corticorresistente e iniciado tratamiento y poder clasificar al paciente como: remisión completa, remisión parcial y sin remisión.

Periodo del estudio: enero 2015 a diciembre 2019

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Todo paciente pediátrico mayor de 2 años y menores de 16 años
- Todo paciente pediátrico con diagnóstico de síndrome nefrótico corticorresistente.
- Todo paciente que haya estado en seguimiento por el servicio durante mínimo un año.

- Expediente completo

Criterios de exclusión

- Todo paciente pediátrico con diagnóstico de síndrome nefrótico congénito
- Todo paciente pediátrico con síndrome nefrótico secundario. (Lupus Eritematoso Sistémico, Vasculitis, Artritis Reumatoide, diabetes mellitus, Amiloidosis)
- Paciente con diagnóstico de síndrome nefrótico corticorresistente, que haya recibido tratamiento diferente a esteroides previo a la valoración por nefrología de este hospital

Criterios de eliminación

- Pacientes pediátricos que no acudieron a sus consultas de seguimiento

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variables descriptivas

- Edad
- Sexo
- Peso
- Estatura
- Edad al diagnóstico del síndrome nefrótico
- Estado nutricional

Variable dependiente

- Respuesta al tratamiento

Variable independiente

- Patrón histológico
- Fármaco recibido
- Función renal al diagnóstico de síndrome nefrótico corticorresistente

EDAD

*Definición nominal: tiempo cronológico de vida cumplido por el paciente.

*Definición operacional: se tomará la fecha de nacimiento registrada en el expediente clínicos de los pacientes y se calculará la edad de acuerdo con la fecha actual

*Tipo: Cuantitativa

*Unidad de Medida: Años

SEXO

*Definición nominal: condición biológica relacionada con el género

*Definición operacional: se obtendrá del expediente clínico el registro del sexo del paciente

*Tipo: Cualitativa

*Unidad de Medida: Masculino y femenino

PESO

*Definición nominal: Condición relacionada los kilos de peso en el momento de la primera consulta

*Definición operacional: Se obtendrá del expediente clínico en la primera consulta que se hace el diagnóstico de síndrome nefrótico corticorresistente y se inicia el seguimiento del paciente

*Tipo: Cuantitativa

*Unidad de Medida: kilogramos

ESTATURA

*Definición nominal: Condición relacionada los centímetros de talla en el momento de la primera consulta

*Definición operacional: Se obtendrá del expediente clínico en la primera consulta que se hace el diagnóstico de síndrome nefrótico corticorresistente y se inicia el seguimiento del paciente

*Tipo: Cuantitativa

*Unidad de Medida: metros

EDAD AL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICORESISTENTE

*Definición nominal: tiempo cronológico de vida cumplido por el paciente en el momento del diagnóstico de síndrome nefrótico.

*Definición operacional: se tomará la fecha de nacimiento registrada en el expediente clínicos de los pacientes y se calculará la edad al diagnóstico del síndrome nefrótico corticorresistente

*Tipo: Cuantitativa

*Unidad de Medida: años

ESTADO NUTRICIONAL

*Definición nominal: Condición física en la que se encuentra una persona como consecuencia de la relación que existe entre el consumo y gasto de energía y nutrientes.

*Definición operacional: se calculará el índice de masa corporal del paciente, tomando en cuenta el peso y talla al inicio del seguimiento y de acuerdo con el score Z del IMC de las tablas de la CDC se calculará el estado de nutrición, considerando como: adecuado, desnutrición leve, desnutrición moderada, desnutrición grave, sobrepeso u obesidad

*Tipo: cualitativa

*Unidad de Medida: desnutrición, adecuado, sobrepeso, obesidad

TIPO HISTOLÓGICO DE ACUERDO CON BIOPSIA RENAL

*Definición nominal: Variedad histológica encontrada en la biopsia renal durante el síndrome nefrótico

*Definición operacional: Se obtendrá del expediente clínico el resultado de la biopsia que se realizó en el hospital de Pediatría o en caso de haber sido en otro lugar, si esta la hoja de patología donde se realizó la biopsia.

*Tipo: Cualitativa

*Unidad de Medida: Enfermedad de cambios mínimos, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, membranosa, mesangial, membrano-proliferativa.

FÁRMACO RECIBIDO

*Definición nominal: Fármaco utilizado con fines terapéuticos

*Definición operacional: Se obtendrá del expediente clínico en fármaco que se inició posterior al diagnóstico de síndrome nefrótico corticorresistente

*Tipo: Cualitativa

*Unidad de Medida: Ciclofosfamida, ciclosporina, micofenolato de mofetilo, tacrolimus

FUNCIÓN RENAL AL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICORRESISTENTE

*Definición nominal: Tasa de filtrado glomerular expresado en ml/min/1.73m² basado en el aclaramiento de creatinina de 24 h

*Definición operacional: Se obtendrá del expediente clínico, la última tasa de filtrado glomerular del paciente previo al diagnóstico de síndrome nefrótico corticorresistente

*Tipo: Cualitativa

*Unidad de Medida: adecuada o inadecuada función renal

RESPUESTA AL TRATAMIENTO

*Definición nominal: cambios bioquímicos observados en el paciente posterior a la administración de determinado fármaco durante el lapso de un año de seguimiento.

*Definición operacional: se obtendrá del expediente clínico los cambios bioquímicos en los resultados de laboratorio obtenidos antes del tratamiento, al mes, 6 meses y 12 meses de iniciado el tratamiento.

*Tipo: Cualitativa

*Unidad de Medida:

1. Remisión completa: primera orina de la mañana o recolección de 24 h, índice proteína/creatinina menor de 200 mg/g (o 20 mg/mmol) o proteinuria menor de 4 mg/m² por hora o tira negativa o con trazas, en 3 o más ocasiones consecutivas.
2. Remisión parcial: primera orina de la mañana o recolección de 24 h, índice proteína/creatinina mayor de 200 mg/g, pero menor de 2 g/g (o más de 20 y menos de 200 mg/mmol) o reducción de la proteinuria a más de 4 mg/m² por hora o albúmina sérica mayor de 30 g/l (3 g/dl)
3. No remisión: proteinuria en rango nefrótico. Tira reactiva urinaria con más de 3 +, en 3 días consecutivos.

TAMAÑO DE MUESTRA

De acuerdo con la bibliografía en paciente pediátricos con síndrome nefrótico corticorresistente tiene una respuesta adecuada al tratamiento en un 69%¹⁵. Por lo que, en este estudio, consideramos que el porcentaje de adecuada respuesta al tratamiento será mejor (80%), debido a un mejor manejo de los sujetos durante el seguimiento en comparación a los datos obtenidos hace 10 años.

**Estimated sample size for one-sample comparison of proportion to hypothesized value

Test Ho: $p = 0.8000$, where p is the proportion in the population

Assumptions:

alpha = 0.0500 (one-sided)

power = 0.8000

alternative $p = 0.6900$

Estimated required sample size:

$n = 91$

Tamaño de muestra estimado requerido: 91 sujetos

Se calculó el tamaño de muestra con el programa STATA v.12

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

1. Se procedió a revisar los expedientes clínicos de los pacientes que acudieron a la consulta externa de nefrología pediátrica durante el periodo comprendido entre enero 2015 a diciembre 2019 en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
2. Se revisaron las notas de seguimiento con las que contaban los pacientes, para identificar los que tuvieran el diagnóstico de síndrome nefrótico corticorresistente, y posteriormente se aplicó los criterios de inclusión y exclusión para seleccionar a los pacientes que serán incluidos en nuestro estudio.
3. Del expediente clínico, se obtuvo los siguientes datos: fecha de nacimiento, sexo, peso, estatura e IMC al diagnóstico de la enfermedad. Además, fecha de diagnóstico de síndrome nefrótico corticorresistente, función renal al momento del diagnóstico y tratamiento inicial que recibió.
4. Se revisó nuevamente el expediente clínico al mes, a los 6 meses y a los 12 meses posterior haber iniciado el tratamiento para ver los resultados de laboratorio y determinar la respuesta que tuvo al tratamiento.
5. Con los datos obtenidos se procedió a su organización y análisis estadístico para poder reportar los resultados y describir nuestras conclusiones.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La estadística descriptiva se utilizó para las variables cualitativas con frecuencia y porcentajes.

Para las variables cuantitativas se analizó el tipo de distribución de las variables a través de la prueba de Shapiro Wilks y en caso de tener distribución normal se utilizó media con desviación estándar y en caso de tener una distribución diferente a la normal, se utilizó mediana con mínimo y máximo.

Se utilizó el programa STATA versión 12.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se apega a los lineamientos de la Declaración de Helsinki a al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud vigente, acerca de investigación en seres humanos.

Riesgo de la investigación

Siguiendo los lineamientos del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y conforme a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Título II, Capítulo I, artículo 17, el estudio es sin riesgo.

Estudio en población vulnerable

Los participantes son una población vulnerable ya que se trata de pacientes menores de edad. Se solicita la aprobación del protocolo a los Comités de Investigación y Ética en Salud del Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI, para acceder a la revisión del expediente clínico de los pacientes.

Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad

No existe ningún beneficio directo a los sujetos de investigación sin embargo podrá ser de utilidad para ver el panorama en el que nos encontramos en estos momentos con respecto a los años previos y demostrar si ha existido algún cambio y si podremos implementar nuevas estrategias para seguir mejorando nuestra atención a los pacientes que atendemos.

Confidencialidad

La información obtenida durante este trabajo será manejada en una base de datos a la cual solo tendrán acceso los investigadores. En cuanto a los resultados serán publicados, sin que sean divulgados los datos de los pacientes.

Forma de selección de los pacientes

En el presente estudio se incluyó a todo paciente cuyo expediente clínico se encuentra en la base de datos del servicio de Nefrología pediátrica con diagnóstico

de síndrome nefrótico corticorresistente con seguimiento en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI comprendido en el tiempo de enero del 2015 hasta diciembre del 2019.

El presente estudio ya ha sido aprobado con el número de registro R-2023-3603-045.

RESULTADOS

En el presente estudio se obtuvo una muestra total de 58 sujetos, en edad comprendida entre los 2 y 16 años, de los cuales el 31.03% fueron mujeres, con una edad promedio al diagnóstico de su enfermedad de 5 años. En lo que respecta a su estado nutricional se encontró que solo el 3.44% se encontraba en desnutrición y el 48.27% en sobrepeso/obesidad. Todos fueron acreedores a biopsia renal, encontrando los subtipos de cambios mínimos en un 24.13%, proliferación mesangial difusa 39.65%, focal y segmentaria 32.75% y membranoproliferativa 3.44%.

Tabla 1. Características generales de los pacientes al diagnóstico.		
Variable		Frecuencia (%) n=58
	Edad (años)*	5 (2-12)
Sexo	Femenino	18 (31.03)
	Masculino	40 (69.96)
	Peso (kg)*	21 (14-53.40)
	Estatura (cm)*	1.11 (0.91-1.49)
	Score Z del Índice de masa corporal*	0.97 (-1.82-4.72)
Estado de nutrición	Desnutrición	2 (3.44)
	Normal	28 (48.27)
	Obesidad/sobrepeso	28 (48.27)
Variante histopatológica	Cambios mínimos	14 (24.13)
	Proliferación mesangial	23 (39.65)
	Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	19 (32.75)
	Membrano proliferativa	2 (3.44)

En lo que respecta a la respuesta al tratamiento, como se observa en la tabla 2, posterior a 4 semanas de administración de tratamiento, no se encontró ningún paciente con remisión total con ciclosporina, una remisión parcial en 89.65% y un porcentaje de 10.34% sin respuesta al tratamiento.

Tabla 2. Respuesta al tratamiento a las 4 semanas de los pacientes con Síndrome Nefrótico Corticorresistente.		
Variable		Frecuencia (%) n=58
Tipo de respuesta	Total	0 (0)
	Parcial	53 (89.65)
	Sin remisión	5 (10.34)

Posteriormente, como se observa en la tabla 3, se dio seguimiento a los 6 meses de haber iniciado el tratamiento con ciclosporina y nos encontramos con 7 pacientes en remisión total, que equivale al 12.06%, un 70.68 % de remisión parcial y un 17.24% de pacientes sin respuesta al tratamiento.

Tabla 3. Respuesta al tratamiento a los 6 meses de los pacientes con Síndrome Nefrótico Corticorresistente.		
Variable		Frecuencia (%) n=58
Tipo de respuesta	Total	7 (12.06)
	Parcial	41 (70.68)
	Sin remisión	10 (17.24)

De la tabla 3, debemos resaltar los 10 pacientes que se documentaron sin remisión, por lo que en la tabla 4, podemos observar las características principales de estos pacientes, encontrándonos que el 100% de los pacientes cuentan con una edad al diagnóstico menor de 6 años y un 70% son del sexo masculino. En cuanto a la variedad histológica se encontró un 60% de Proliferación mesangial difusa, un 30% de Focal y segmentaria y en último lugar 10 % de Cambios mínimos. Refiriéndonos al tratamiento que se recibió posteriormente, encontramos que el 100% se optó por administrar ciclofosfamida.

TABLA 4. Características generales de los pacientes sin respuesta al tratamiento a los 6 meses

Caso	Edad al diagnóstico	Sexo	Variante histopatológica	Tratamiento posterior
1	6 a	Femenino	Focal y segmentaria	Ciclofosfamida
2	6 a	Masculino	Proliferación mesangial difusa	Ciclofosfamida
3	2 a	Masculino	Proliferación mesangial difusa	Ciclofosfamida
4	5 a	Masculino	Focal y segmentaria	Ciclofosfamida
5	2 a	Femenino	Proliferación mesangial difusa	Ciclofosfamida
6	4 a	Masculino	Cambios mínimos	Ciclofosfamida
7	5 a	Masculino	Focal y segmentaria	Ciclofosfamida
8	6 a	Masculino	Proliferación mesangial difusa	Ciclofosfamida
9	6 a	Masculino	Proliferación mesangial difusa	Ciclofosfamida
10	2 a	Femenino	Proliferación mesangial difusa	Ciclofosfamida

Posteriormente al año de seguimiento, sin importar el tratamiento administrado, encontramos que 49 pacientes (84.48%) se encontraron en remisión completa, 3 paciente (5.17%) en remisión parcial y 6 pacientes (10.34%) sin remisión.

Tabla 5. Respuesta al tratamiento al año de los pacientes con Síndrome Nefrótico Corticorresistente.		
Variable		Frecuencia (%) n=58
Tipo de respuesta	Total	49 (84.48)
	Parcial	3 (5.17)
	Sin remisión	6 (10.34)

En seguimiento al año, de los pacientes que a los 6 meses se documentó ser resistente a inhibidor de calcineurina y se inició manejo con ciclofosfamida en bolos, podemos observar que 7 de esos pacientes (70%) no presentaron adecuada respuesta a ciclofosfamida, por lo que antes de cumplir el año de seguimiento, se inició manejo con Tacrolimus, con lo que se logró que un paciente en remisión total,

2 pacientes en remisión parcial y 4 pacientes sin remisión. En cuanto a los 3 pacientes restantes que continuaron con ciclofosfamida, se observó que uno consiguió remisión parcial y los otros 2 continuaban sin remisión hasta el final de dicho estudio.

TABLA 6. Características generales de los pacientes resistente a inhibidor de calcineurina al año de seguimiento

Caso	Edad al diagnóstico	Sexo	Variante histopatológica	Tratamiento posterior	Tipo de respuesta
1	6 a	Femenino	Focal y segmentaria	Tacrolimus	Remisión parcial
2	6 a	Masculino	Proliferación mesangial difusa	Tacrolimus	Remisión parcial
3	2 a	Masculino	Proliferación mesangial difusa	Ciclofosfamida	Sin remisión
4	5 a	Masculino	Focal y segmentaria	Ciclofosfamida	Remisión parcial
5	2 a	Femenino	Proliferación mesangial difusa	Tacrolimus	Remisión total
6	4 a	Masculino	Cambios mínimos	Ciclofosfamida	Sin remisión
7	5 a	Masculino	Focal y segmentaria	Tacrolimus	Sin remisión
8	6 a	Masculino	Proliferación mesangial difusa	Tacrolimus	Sin remisión
9	6 a	Masculino	Proliferación mesangial difusa	Tacrolimus	Sin remisión
10	2 a	Femenino	Proliferación mesangial difusa	Tacrolimus	Sin remisión

Con un enfoque especial al tratamiento con ciclosporina al año de seguimiento, encontramos en la tabla 6 que, de los 58 pacientes en nuestra población, 48 pacientes (82.75%) se encontraban con una remisión total, ningún paciente se encontraba en remisión parcial o sin remisión, y 10 pacientes (17.24%) tuvieron que cambiar de tratamiento por ser resistente a inhibidor de calcineurina.

Tabla 7. Seguimiento al año de los pacientes tratados con ciclosporina con Síndrome Nefrótico Corticorresistente.	
Variable	Frecuencia (%) n=58
Total	48 (82.75)
Parcial	0 (0)
Sin remisión	0 (0)
Cambio de tratamiento	10 (17.24)

Con respecto a los efectos adversos, como se observa en la tabla 8, los pacientes con tratamiento con ciclosporina desarrollaron hipertensión arterial (1.72%) e hirsutismo (1.72%), sin reportarse casos de hiperplasia gingival. En cuanto a la nefrotoxicidad se presentó con deterioro de la función renal (10.34%) acompañado de las siguientes alteraciones: hiperkalemia, hipomagnesemia y/o hiperuricemia.

Tabla 8. Efectos adversos de los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente.	
Variable	Frecuencia (%) n=58
EFFECTOS ADVERSOS	2 (3.44)
1 Hipertensión arterial sistémica	1 (1.72)
2 Hirsutismo	1 (1.72)
3 Hiperplasia gingival	0 (0)

Tabla 9. Nefrotoxicidad presente en los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente.	
Variable	Frecuencia (%) n=58
NEFROTOXICIDAD	6 (10.34)
Disminución de la función renal	
Con hipomagnesemia	1 (1.72)
Con hipomagnesemia + hiperkalemia	2 (3.44)
Con hiperuricemia + hiperkalemia	1 (1.72)
Con hiperuricemia	2 (3.44)

DISCUSIÓN

La clínica de excelencia de síndrome nefrótico, desde su apertura, ha tratado pacientes de síndrome nefrótico corticorresistente de la parte sur de México. En esta ocasión se realizó de forma retrospectiva, el seguimiento por un año, a una población pediátrica desde su diagnóstico de síndrome nefrótico corticorresistente e inicio de tratamiento con ciclosporina. Con lo anterior se han obtenido resultados muy similares a los encontrados en la bibliografía.

Con respecto al estudio hecho previamente en nuestro Hospital, Aguilar MA et al ¹⁴, encontramos predominio del sexo masculino (69.96 % vs 66.7%). En lo que se refiere a la edad media de diagnóstico encontramos nuevamente coincidencia de 5 años. Hablando del reporte histológico la variante proliferación mesangial (39.65% vs 49%) nuevamente es la predominante, quedando en segundo lugar focal y segmentaria (32.75 % vs 29.1 %) y en tercer lugar cambios mínimos (24.13 % vs 21.9%). En cuanto al tratamiento, aunque el seguimiento fue menor en el presente estudio, se logro obtener una remisión total de 84.48 % (vs 69.2%), remisión parcial de 5.17% (vs 9%) y sin remisión 10.34% (vs 10.9%), resultados similares con los reportados previamente.

Trautmann A, et al¹³ realizó un estudio con datos obtenidos en una base de datos internacional (The PodoNet Registry) y clasificó a los pacientes en 4 grupos: enfermedad esporádica y test genético negativo, causa genética documentada, enfermedad familiar sin diagnóstico genético establecido y enfermedad esporádica sin realización de prueba genético, logrando una población de 612 pacientes, así como documento los tratamientos recibidos. En su trabajo, los puntos a destacar,

es que se observa que los 502 pacientes con enfermedad esporádica sin diagnóstico genético lograron una remisión parcial 17.3% y una remisión total de 27.3%, al contrario que en nuestra población donde se documentó remisión completa de 84.48%, remisión parcial 5.17% y sin remisión 10.34%. Con respecto al tratamiento con ciclosporina, en dicho estudio se documentó un 30% de remisión completa y un 19 % de remisión parcial, contrario a lo documentando en nuestro estudio donde se logró un 82.75% de remisión completa. Otros datos importantes en esta investigación fue que el tipo histológico más frecuente, encontrándose en dicho trabajo predominio de tipo focal y segmentaria, seguido de cambios mínimos y membranoproliferativa. En cambio, en nuestra población se documentó sin predominio de patrón histológico, encontrándose proliferación mesangial 39.65%, focal y segmentaria 32.75%, cambios mínimos 24.13 y membrano proliferativa 3.44%.

Büscher A, et al³⁴, realizó un estudio en Alemania donde se recolectó la información de 8 centros universitarios en donde se encontró que el tipo histológico más común es glomerulopatía focal y segmentaria (69%), seguida de cambios mínimos (24%) y esclerosis mesangial difusa (1%), la cual es similar a la encontrada en la bibliografía pero en nuestra población se puede observar dos cosas: 1) no existe un predominio de patrón histológico debido a que la proliferación mesangial difusa se encuentra con 39.65%, la glomerulopatía focal y segmentaria en 32.75%, seguida de cambios mínimos en un 24.13% y al final la glomerulopatía membranoproliferativa con 3.44% y 2) proliferación mesangial difusa se encontró en mayor proporción que en la bibliografía mencionada. En cuanto al tratamiento, de los 96 pacientes del estudio,

81 recibieron tratamiento con ciclosporina de los cuales 64 (79%) de los 81 pacientes respondieron al tratamiento con remisión total 49 (60%) y remisión parcial 15 (19%). Estos resultados se asimilan mejor a los obtenidos con nuestro estudio donde los pacientes que consiguieron una respuesta al tratamiento con remisión completa son de 48 (82.75%). Además, en dicho estudio, en cuanto al tiempo para obtener una remisión completa, la media de tiempo fue de 2.5 meses, obtuvieron que 31 de los 38 pacientes (60%) respondieron dentro de los primeros 6 meses, y comparándolo con nuestra población, al mes de seguimiento no se contaba con ningún paciente en remisión total y para los 6 meses, solo se logró una remisión completa de 7 pacientes (12.06%). Hablando de la remisión parcial, el tiempo hasta alcanzarla fue de 3 a 37 meses con una media de 10.5 meses y comparándola con nuestro estudio, aunque fue con menor tiempo de seguimiento, se documentó que al mes de seguimiento se logró una remisión parcial de 53 paciente (89.65%) y a los 6 meses se logró una remisión parcial en 47 paciente (70.68%) y para los 12 meses no quedaron pacientes en remisión parcial. Y al final de dicho estudio 18 paciente de 81 (22%) no lograron remisión, y en nuestro caso, aunque fue seguimiento solo hasta los 12 meses, y algunos pacientes cambiaron de tratamiento farmacológico, obtuvimos solo 6 paciente (10.34%) sin respuesta al tratamiento.

En cuanto al género, se encontró un estudio realizado por Mekahli D, et al ³⁵, donde se encontró que ligero predominio en el sexo masculino con 58%, a diferencia de las mujeres con un 42%. En nuestro estudio se demostró un 69.96% de hombres y un 31.03% de mujeres.

Con respecto a los pacientes que presentaron resistencia al inhibidor de calcineurina, en estos casos a ciclosporina, podemos observar que nuevamente el género masculino es el que predomina, así como todos los pacientes se encuentran en una edad comprendida entre 1 y 6 años, como menciona Trautmann A, et al¹³. En cuanto al tipo histológico, aunque como se había mencionado en párrafos anteriores, Trautmann A, et al y Büscher A, et al³⁴, mencionaban que el tipo histológico más frecuente asociado a Síndrome Nefrótico Corticorresistente es el tipo focal y segmentario, en nuestra población que a los 6 meses no logro remisión parcial con ciclosporina encontramos que la variedad proliferación mesangial obtuvo un 60% de presencia en la población seguida del tipo focal y segmentaria y en último lugar cambios mínimos con 10%. En cuanto a la decisión de iniciar un nuevo tratamiento, como se explicado por Lee JM et al³⁶, otras opciones que se pueden utilizar en caso de presentar efectos adversos secundarios a los inhibidores de calcineurina, son la ciclofosfamida, un agente alquilante o el micofenolato, un inhibidor de la inosin-monofosfato deshidrogenasa los cuales ayudan a modular la respuesta inmune. Estos medicamentos han mostrado, aunque en menor porcentaje que la ciclosporina o el tacrolimus, remisión de la enfermedad y disminución de las recaídas. En nuestro caso los 10 paciente que se catalogaron como resistente al inhibidor de calcineurina, se decidió pasar a tratamiento con bolos de ciclofosfamida. Sin embargo, al año de seguimiento de estos 10 pacientes, solo 3 pacientes lograron resultados con el uso de ciclofosfamida, y 7 pacientes debido a que no se observaron adecuados resultados, se tomó la decisión de cambiar tratamiento por tacrolimus. El resultado con ciclofosfamida también se reportó en los estudios de Trautmann A, et al¹³, donde en quienes se administró de

forma oral el medicamento, 81 pacientes (82.7%) no lograron la remisión, y en lo que se administró de forma intravenosa junto con otro medicamento, 6 pacientes (75%) no lograron la remisión. Además, como también ya se ha documentado en la fisiopatología, hay ciertas mutaciones genéticas, las cuales no son mediadas por inmunidad, por lo que teóricamente esto explicaría porque se tienen respuesta parciales o resistencia a ciclosporina, y a los otros inmunosupresores. Esto nos lleva a que se deben en un futuro plantear la necesidad de realizar pruebas de escudriño para detectar mutaciones genéticas

Con respecto a los efectos adversos, en general, tuvimos un 1.72% con hipertensión arterial, 1.72% con hiperplasia gingival y 0% con hirsutismo. Lo cual es un porcentaje bajo comparado con el estudio realizado por Niaudet P, et al³⁷ en donde se documentó que de una población de 65 paciente presentaron 25.69% hipertensión arterial que requirió tratamiento antihipertensivo, 24.61 % hiperplasia gingival y 46.15% hirsutismo. También durante dicho estudio, se menciona que 6 pacientes tuvieron un incremento significativo de los niveles de creatinina y disminución del aclaramiento de creatinina, dos de ellos ocurriendo durante el segundo mes de iniciar tratamiento con ciclosporina y los otros 4 a los 6 meses de iniciado el tratamiento. En nuestro estudio se presentó que 6 pacientes (10.34%) presentaron deterioro de la función renal, principalmente al año de tratamiento, la cual estuvo acompañada de hiperkalemia, hipomagnesemia e hiperuricemia. Además, en otro estudio llevado a cabo por El-Husseini A, et al³⁸ también se documentó la hipertricosis como principal efecto adverso, encontrándose en 82 pacientes (70.1%). En ese mismo estudio la hipertensión arterial solo se presentó

en 12 pacientes (10.3%). Hablando sobre la disfunción renal, en dicho estudio refiere que 5 pacientes (11.6%) lo presentaron, 2 de ellos regresaron a función renal normal posterior al retiro del medicamento, 2 continuaron con disfunción crónica y uno progreso a enfermedad renal terminal. En nuestro caso, también se logró documentar un pequeño porcentaje de pacientes con disfunción renal, sin embargo, por el tipo de seguimiento a corto plazo, no se puede documentar cual fue el desenlace de los pacientes que presentaron esta disfunción. Niaudet P et al ³⁷ además observó sólo dos pacientes (3%) con aumento transitorio del ácido úrico, a diferencia de del presente estudio donde se documentó que 3 pacientes (5.7%) presentaron aumento transitorio de los niveles de ácido úrico. En cuanto a la hipomagnesemia solo 2 pacientes (3.44%) la presentaron y al igual que el ácido úrico fue de forma transitoria. Con respecto a la hiperkalemia, solo dos pacientes reporto dicha alteración. Por lo anterior, se debe de valorar de forma individualizada a los pacientes con estos signos de nefrotoxicidad, ya que muchos fueron de forma transitoria, sin requerir cambio de tratamiento. Además, encontramos otros artículos como Ponticelli C et al³⁹, donde se documentó leucopenia la cual fue de manera transitoria. En otros casos se presentó elevación de transaminasas y de bilirrubinas, de los cuales los primeros regresaron a su valor normal al terminar el tratamiento y los segundos en un paciente tuvieron que suspender el tratamiento y en el resto los niveles de bilirrubinas descendieron a la normalidad al finalizar el tratamiento. En nuestro grupo de pacientes no se presentó ninguna de estos efectos adversos.

Al hablar de como estos efectos adversos se presentan, Burdmann et al⁴⁰, nos muestra que la ciclosporina puede causar un daño tanto agudo como crónico, y de

estos el daño agudo es producido por daño directo en las células tubulares lo que produce alteraciones hidroelectrolíticas, así afectación en la excreción y absorción de ciertas sustancias como el ácido úrico. En cuanto al aumento de la presión arterial, no se ha esclarecido el mecanismo exacto, pero se menciona la disminución del flujo sanguíneo a nivel renal, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y la activación del sistema nervioso simpático. Por último, hablando de la hipertricosis y la hiperplasia gingival, no se ha establecido el mecanismo exacto de su producción.

Para finalizar, cabe resaltar que en un estudio llevado a cabo por Hamasaki Y, et al 41, recalco que la respuesta a los 4 meses de tratamiento puede predecir el estatus de respuesta a los 5 años, lo cual no se puede corroborar en nuestro estudio debido al tiempo de seguimiento que se dio a los pacientes.

Entre las limitaciones que podemos encontrar en dicho trabajo, es que no se logró obtener la muestra de pacientes requerido, lo que podría haber aumentado la cantidad de pacientes presentes con efectos adversos y nefrotoxicidad.

Entre las propuestas podemos destacar continuar su seguimiento para valorar progresión a enfermedad renal crónica y realizar a los pacientes con Síndrome Nefrótico Corticorresistente estudio genético en búsqueda de evitar dar tratamiento inmunomodulador con el cual no se beneficiarán, pero que si se pudieran presentar los efectos secundarios de los mismos.

CONCLUSIÓN

Los inhibidores de calcineurina, en especial ciclosporina, lograron la remisión completa en el 82.75% de los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente.

La nefrotoxicidad secundaria a inhibidor de la calcineurina estuvo presente en el 10.34% de los casos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Downie ML, Gallibois C, Parekh RS, Noone DG. Nephrotic Syndrome in infants and children: pathophysiology and management. *Paediatric Int Child Health*. 2017; 37(4): 248-258.
- 2.- Pasini A, Benneti E, Conti G, Ghio L, Lepore M, Masella L, Et al. The Italian Society for Pediatric Nephrology (SINePe) consensus document on the management of nephrotic syndrome in children: Part I – diagnosis and treatment of the first episode and the first relapse. *Ital J Pediatr*. 2017; 43(1):41.
- 3.- Uwaezuoke SN, Ndu IK, Mbanefo N, Prevalence rate of histopathologic subtypes associated with steroid resistance in childhood nephrotic syndrome in Sub-Saharan Africa: a systematic review. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2019; 12:167-176.
- 4.- Shatat IF, Becton LJ, Woroniecki RP, Hypertension in childhood Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr*. 2019; 7:287
- 5.- Alshami A, Roshan A, Catapang M, Jobsis JJ, Kwok T, Polderman N, et al. Indications for kidney biopsy in idiopathic childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2017; 32(10): 1897-1905
- 6.- Dogra S, Kaskel F. Steroid-resistant nephrotic syndrome: a persistent challenge for pediatric nephrology. *Pediatr Nephrol*. 2017; 32(6): 965-974.
- 7.- Noone DG, Lijima K, Pareth R, Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet*. 2018; 392(10144): 61-74
- 8.- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney inter., Suppl*. 2012; 2: 172–276.
- 9.- Tullus K, Webb H, Bagga A. Management of steroid-resistant nephrotic syndrome in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018; 2(12): 880-890.
- 10.- Wenderfer SE, Gaut JP. Glomerular diseases in children. *Adv Chronic Kidney Disease*. 2017; 24(6): 364-371.

- 11.- Ranganathan S. Pathology of podocytopathies causing nephrotic syndrome in children. *Front Pediatr.* 2016; 4: 32.
- 12.- Ortiz ER. Síndrome nefrótico pediátrico. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2014; 1:238-301.
- 13.- Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Zietkiewicz BS, Bodria M, Ozaltin F, Emma F., et al. Long-term outcome of steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28(10): 3055-3065.
- 14.- Aguilar MA, Zepeda CC, Ibarra MP, Sánchez JL, Luna RA, Mendoza ML, et al. Síndrome nefrótico corticorresistente: 15 años de experiencia en el Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012;69(5): 411-417.
- 15.- Diagnóstico y tratamiento del Síndrome nefrótico primario en niños. Guía de evidencias y recomendaciones: Guías de Práctica Clínica. México: CENETEC 2013.
- 16.- Hodson EM, Wong SC, Willis NS, Craig JC. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane database Syst Rev.* 2016; 10(10): CD003594
- 17.- Fu HD, Qian GL, Jiang ZY. Comparison of second-line immunosuppressants for childhood refractory nephrotic syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *J Investig Med.* 2017; 65(1): 65-71.
- 18.- Camlar SA, Soyulu A, Kavukçu S. Cyclosporine in Pediatric Nephrology. *Iran J Kidney Dis.* 2018; 12(6): 319-330
- 19.- Hamasaki Y, Komaki F, Ishikura K, Hamada R, Sakai T, Hataya H, et al. Nephrotoxicity in children with frequently relapsing nephrotic syndrome receiving long-term cyclosporine treatment. *Pediatr Nephrol.* 2017; 32(8): 1383-1390.
- 20.- Gipson DS, Massengill SF, Yao L, Nagaraj S, Smoyer WE, Mahan JD, et al. Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics.* 2019; 124(2); 747-757.

- 21.- Cucer F, Miron I, Müller R, Iliescu Halitchi CL, Mihaila D. Treatment with cyclophosphamide for steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Maedica (Buchar)*. 2010; 5(3): 167-170.
- 22.- Khemani S, Moorani KN. Cyclosporine versus Cyclophosphamide in Childhood Nephrotic Syndrome. *J Liaquat Uni Med Health Sci*. 2016; 15(2): 57-62
- 23.- Ehren R, Benz MR, Doetsch J, Fichtner A, Gellermann J, Haffner D, et al. Initial treatment of steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children with mycophenolate mofetil versus prednisone: protocol for a randomised, controlled, multicentre trial (INTENT study). *BMJ open*. 2018; 8(10); e024882.
- 24.- Wang D, Chen X, Li Z. Efficacy and safety of tacrolimus in treating pediatric refractory nephrotic syndrome: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2018; 11(7): 6436-6444.
- 25.- Iijima K, Sako M, Nozu K. Rituximab for nephrotic syndrome in children. *Clin Exp Nephrol*. 2017; 21(2), 193-202.
- 26.- Hoseini R, Sabzian K, Otukesh H, Zafaranloo N, Panahi P, Rahimzadeh N, et al. Efficacy and safety of rituximab in children with steroid-and cyclosporine-resistant and steroid-and cyclosporine-dependent nephrotic syndrome. *Iran J Kidney Dis*. 2018; 12(1); 27-32
- 27.- Kiruba Samuel EM, Krishnamurthy S, Bhanudeep S, Muske S. Levamisole in frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Indian Pediatr*. 2017; 54(10): 831-834.
- 28.- Mühlig AN, Lee JY, Kemper MJ, Kronbichler A, Yang JW, Lee J. Levamisole in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome: Clinical Efficacy and Pathophysiological Aspects. *J Clin Med*. 2019; 8(6): 860.
- 29.- Gruppen MP, Bouts AH, Jansen-van der Weide M, Merkus MP, Zurowska A, Maternik M, et al. A randomized clinical trial indicates that levamisole increases the time to relapse in children with steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Inter*. 2018; 93(2): 510-518.

- 30.- Thalgahagoda S, Abeyagunawardena S, Jayaweera H, Karunadasa U, Abeyagunawardena A. Pulsed Vincristine Therapy in Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Biomed Res Int.* 2017; 2017:1757940.
- 31.- Arslamsoyu Camlar S, Soylu A, Kavukcu S. Cyclosporine in Pediatric Nephrology. *Iran J Kidney Dis.* 2018;12(6):319-330.
- 32.- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular diseases Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for management of Glomerular diseases. *Kidney inter., Suppl.* 2021; 2: S1-S276.
- 33.- C. E. M. Griffiths, L. Dubertret, C. N. Ellis, A. Y. Finlay, A. F. Finzi, V. C. Ho, et al., "Cyclosporin in Psoriasis Clinical Practice: An International Consensus Statement," *British Journal of Dermatology*, Vol. 150, No. 67, 2004, pp. 11-23
- 34.- Büscher AK, Beck BB, Milk A, Hoefele J, Kranz B, Bamborschke D, et al., Rapid response to cyclosporin A and favorable renal outcome in nongenic versus genetic steroid-resistant nephrotic syndrome. *The American Society of Nephrology.* 2016; 11:245-253.
- 35.- Mekahli D, Liutkus A, Ranchin B, Yu A, Bessenay L, Girardin E, et al. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: a multicenter study. *Pediatr Nephrol* (2009) 24:1525-1532.
- 36.- Lee J, Kronbichler, Shin J, Oh J. Current understanding in treating with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology.* 2021, 36: 747-761.
- 37.- Niaudet P, Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *The Journal of Pediatrics.* 1994; 125: 6(1).
- 38.- El-Husseini A., El-Basuony F, Mahmoud I, Sheashaa H, Sabry A, Hassan R, et al. Long-term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome: a single-centrer experience. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20:2433-2438.
- 39.- Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, Rizzoni G, Rinaldi S, Gusmano R, et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and

frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 1993; 8:1326-1332.

40.- Burdmann E, Andoh T, Yu L, Bennett W. Cyclosporine Nephrotoxicity. *Seminars in Nephrology*. 2003; 23:465-476.

41.- Hamasaki Y, et al. Prospective 5-year follow up of cyclosporine treatment in children with steroid resistant nephrosis. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28: 765-771.