



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

“RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ALQUILANTES E INMUNOSUPRESORES EN  
PACIENTES CON SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICORRESISTENTE Y  
CORTICODEPENDIENTE”

TITULACIÓN POR TESIS  
DE ESPECIALIDAD QUE SE REALIZA PARA OBTENER EL GRADO DE NEFROLOGO PEDIATRA

PRESENTA:  
SATURNINO RAMÓN RUIZ SALAZAR

**TUTOR:**  
DRA. SANTA RAMÍREZ GODÍNEZ  
MÉDICO NEFRÓLOGO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

**INVESTIGADORES ASOCIADOS:**  
CARIDAD ÁUREA LEAL CORTÉS DRA. EN CIENCIAS CIBO IMSS  
DR. JUAN CARLOS BARRERA DE LEÓN JEFE DE INVESTIGACIÓN EN SALUD UMAE PEDIATRIA  
CMNO

GUADALAJARA, JALISCO A 23 DE FEBRERO DEL 2017



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



**DIRECCION DE PRESTACIONES MEDICAS**  
**UNIDAD DE ATENCION MÉDICA**  
**COORDINACION DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD**  
**U.M.A.E. PEDIATRIA. CENTRO MEDICO NACIONAL OCCIDENTE**  
**GUADALAJARA, JALISCO**

**DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**AUTORIZACIÓN**

**COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA EN INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**2017 – 1302 – 8**

**En virtud de haber terminado de manera satisfactoria su tesis y contar con el aval de su director de tesis para obtener el grado de especialista en:**

**NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA**

**SE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE TESIS DEL ALUMNO**

**SATURNINO RAMÓN RUIZ SALAZAR**

**“RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ALQUILANTES E INMUNOSUPRESORES EN PACIENTES CON SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICORRESISTENTE Y CORTICODEPENDIENTE”**

**DIRECTOR DE TESIS**

**DRA. SANTA RAMÍREZ GODÍNEZ**

**DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**DR. JUAN CARLOS BARRERA DE LEÓN**

**Guadalajara, Jalisco, México, 23 de febrero de 2017**

## **2. DATOS DE IDENTIFICACIÓN.**

### **INVESTIGADOR PRINCIPAL**

Dra. Santa Ramírez Godínez.  
Servicio de Nefrología.  
Unidad Médica de Alta Especialidad.  
Hospital de Pediatría.  
Centro Médico Nacional de Occidente.  
Instituto Mexicano del Seguro Social.  
Guadalajara, Jalisco, México.  
Dirección: Belisario Domínguez #735, colonia independencia.  
Correo electrónico: santanefrol@yahoo.es  
Teléfono 3668-3000 ext. 31720.

### **TESISTA.**

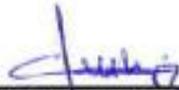
Dr. Saturnino Ramón Ruiz Salazar.  
Médico Residente.  
Unidad Médica de Alta Especialidad.  
Hospital de Pediatría.  
Centro Médico Nacional de Occidente.  
Instituto Mexicano del Seguro Social.  
Guadalajara, Jalisco, México.  
Dirección: Belisario Domínguez #735, colonia independencia.  
Correo electrónico: sararusa85@gmail.com  
Teléfono: 3668-3000 ext. 31720

### **INVESTIGADORES ASOCIADOS.**

Dra. En C. Caridad Áurea Leal Cortés.  
División de Investigación Quirúrgica.  
Centro de Investigación Biomédica de Occidente.  
Instituto Mexicano del Seguro Social.  
Guadalajara, Jalisco, México.  
Dirección: Sierra Mojada 800, Col. Independencia.  
Correo electrónico: lealc36@yahoo.com.mx.  
Teléfono y fax: 3617-7385.

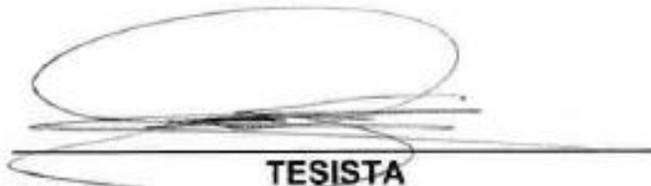
Dr. Juan Carlos Barrera de León.  
Jefe de división de Educación en Salud.  
Unidad Médica de Alta Especialidad.  
Hospital de Pediatría  
Centro Médico Nacional de Occidente  
Instituto Mexicano del Seguro Social.  
Guadalajara, Jalisco, México.  
Dirección: Belisario Domínguez #735, colonia independencia.  
Correo electrónico: jcbarrer@hotmail.com  
Teléfono 3668-3000 ext. 3172

### 3.FIRMAS



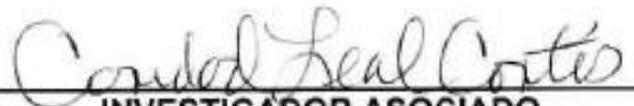
---

**INVESTIGADOR PRINCIPAL**  
Dra. Santa Ramirez Godínez



---

**TESISTA**  
Dr. Saturnino Ram3n Ruiz Salazar



---

**INVESTIGADOR ASOCIADO**  
Dra. En C. Caridad 3rea Leal Cort3s.



---

**INVESTIGADOR ASOCIADO**  
Dr. Juan Carlos Barrera de Le3n.

#### **4. AGRADECIMIENTOS**

Como parte de un logro personal mas agradezco a mi Dios por darme la fortaleza para seguir caminando por consentirme y dejarme culminar esta etapa. A mi familia papás, mis viejos que han estado conmigo en cuerpo y/o espíritu, acompañándome desde muchos lugares, ellos son los causantes de mi causalidad.

A mis hermanos que han crecido a mi lado y acompañado todo este tiempo, gracias por su ayuda y comprensión. A mis abuelos, tíos y primos.

A mis profesores y tutores, mis figuras en este camino y que después de todo este tiempo la vida me concede el privilegio de llamarlos compañeros.

Por último, pero no menos importante este trabajo va dedicado con el mas grande cariño y respeto a mis dos mujeres, los amores de mi vida, que han soportado mis ausencias, enojos y desvelos, que han compartido mis risas, lagrimas y éxitos. A mi esposa Cynthia, que sin ella nada de esto habría sido posible.

## 5. ÍNDICE

1. Hoja de autorización comité local.....	1
2. Identificación de autores .....	2
3. Firmas .....	3
4. Agradecimientos.....	4
5. Índice.....	5
6. Índice de abreviaturas .....	8
7. Resumen.....	9
8. Marco teórico.....	10
Síndrome nefrótico .....	10
Epidemiología .....	10
Etiopatogenia.....	11
Expresión de proteínas y barrera de filtración .....	13
Nefrina .....	14
Podocina.....	15
Etiología y clasificación.....	16
Nefrótico primario .....	16
Nefrótico secundario.....	17
Cuadro clínico.....	19
Diagnóstico.....	20
Complicaciones .....	20
Tratamiento .....	22
Terapia con esteroide .....	22
Respuesta al tratamiento con corticoide .....	23
Síndrome nefrótico corticorresistente.....	24
Síndrome nefrótico corticodependiente.....	24
Terapia alquilante .....	25
Inhibidor de calcineurina.....	26
Antiproliferativos (Mofetil de Micofenolato).....	27
Anticuerpo monoclonal (Rituximab).....	28
Hormona adrenocorticotropina .....	28
Intervenciones farmacológicas .....	29

Indicaciones de biopsia renal .....	30
9. Planteamiento del problema.....	31
9.1 Pregunta de investigación .....	32
10. Justificación .....	33
10.1 Magnitud .....	33
10.2 Trascendencia .....	34
10.3 Factibilidad.....	34
10.4 Vulnerabilidad .....	34
11. Objetivos .....	36
11.1 General.....	36
11.2 Específicos .....	36
12. Hipótesis .....	37
13. Material y métodos .....	38
13.1 Diseño .....	38
13.2 Lugar .....	38
13.3 Temporalidad.....	38
13.4 Universo de estudio .....	38
13.5 Tamaño de la muestra .....	38
13.6 Tipo de muestreo.....	38
13.7 Desarrollo del estudio .....	39
13.8 Diagrama de flujo.....	40
13.9 Procesamiento de datos .....	41
13.10 Variables.....	41
13.10.1 De resultado .....	41
13.10.2 Intervenientes .....	41
13.11 Definición de variables.....	41
13.12 Operacionalización de variables .....	45
13.13 Criterios de selección .....	48
13.13.1 Criterios de inclusión .....	48
13.13.2 Criterios de exclusión .....	48
13.13.3 Criterios de eliminación .....	48
13.14 Análisis estadístico .....	48
14. Aspectos éticos .....	50

15. Organización de la Investigación .....	51
15.1 Recursos, financiamiento y factibilidad .....	51
16. Resultados .....	52
17. Discusión.....	59
18. Conclusiones.....	62
19. Referencias bibliográficas .....	63
20. Anexos .....	67
20.1 Hoja de recolección de datos .....	67
20.2 Cronograma .....	69
20.3 Carta de consentimiento informado.....	70
21. Dictamen autorización CLIES.....	71

## 6.ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
<b>SNC</b>	Síndrome nefrótico congénito
<b>SNCR</b>	Síndrome nefrótico corticorresistente
<b>SNCD</b>	Síndrome nefrótico corticodependiente
<b>CMNO</b>	Centro Médico Nacional de Occidente
<b>SN</b>	Síndrome nefrótico
<b>MBG</b>	Membrana basal glomerular
<b>IMSS</b>	Instituto Mexicano del Seguro Social
<b>SPSS</b>	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
<b>GEFyS</b>	Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
<b>EMD</b>	Esclerosis mesangial difusa
<b>HTA</b>	Hipertensión arterial sistémica
<b>MMF</b>	Mofetil demicofenolato
<b>LMP</b>	Leucoencefalopatía multifocal progresiva
<b>ICN</b>	Inhibidores de calcineurina
<b>DNA</b>	Desoxirribonucleicacid
<b>KDIGO</b>	kidney disease improving global outcomes
<b>ISKDC</b>	Internacional Study of Kidney Diseases in Children
<b>APN</b>	ArbeitsgemeinschaftFürPädiatrischeNephrologie
<b>ACTH</b>	Hormona adrenocorticotropina
<b>SMPDL-3b</b>	Fosfodiesterasa de esfingomielina acida tipo 3b
<b>FDA</b>	US Food and Drug Administration
<b>UPCr</b>	Urinary plasma creatinin
<b>IECA</b>	Enzima de conversión de la angiotensina
<b>ARA II</b>	Antagonistas de receptores de angiotensina II
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
$\chi^2$	Chi cuadrada
<b>CLEIES</b>	Comité local de ética e investigación en salud
<b>UMAE</b>	Unidad Médica de Alta Especialidad
<b>HP</b>	Hospital de Pediatría
<b>USB</b>	<i>Universal Serial Bus</i>
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>CFM</b>	Ciclofosfamida

## 7. RESUMEN

### TÍTULO

Respuesta al tratamiento con alquilantes e inmunosupresores en pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente y corticodependiente.

### INTRODUCCIÓN

El síndrome nefrótico (SN) es clasificado de acuerdo a su respuesta al tratamiento corticoide como síndrome nefrótico corticorresistente (SNCR) cuando hay persistencia de proteinuria después de 4 semanas de terapia oral con esteroide y síndrome nefrótico corticodependiente (SNCD) cuando se presentan 2 recaídas consecutivas al disminuir la dosis de prednisona o durante los primeros 15 días después de la suspensión. El objetivo fue determinar la respuesta al tratamiento con fármacos alquilantes e inmunosupresores en pacientes con SNCR y SNCD en el HP del CMNO.

### MATERIAL Y MÉTODOS.

Estudio descriptivo retrospectivo en pacientes con SNCR y SNCD atendidos en 2015 y 2016. Se incluyeron pacientes menores de 16 años con diagnóstico histopatológico por biopsia renal por lo menos con un esquema de tratamiento alternativo completo diferente al esteroide. Se excluyeron pacientes con expedientes incompletos o con SN secundario. La variable de respuesta al tratamiento fue determinada por la remisión de la proteinuria, clasificada en: A) Remisión completa al tratamiento (disminución de proteinuria por debajo de 4 mg/m<sup>2</sup>/hr en orina de 24 horas, una excreción en orina de 24 horas de <100 mg/m<sup>2</sup> por día, Proteinuria <+ en una muestra única por tira reactiva, cociente proteinuria/creatinuria en muestra única < 0.2 ó ausencia de proteinuria con una albumina sérica >3.5 g/dl. B) Remisión parcial (excreción de proteínas en recolección de orina de 24 horas de 0.1–1 g/m<sup>2</sup>/día, cociente proteinuria/creatinuria en muestra única de 0.2 – 2 mg/mg ó tira reactiva de 1+). C) Sin remisión (excreción de proteínas en orina de 24 horas > a 1 g/m<sup>2</sup> por día, cociente proteinuria/creatinuria en muestra única >2 mg/mg ó Tira reactiva >1+). Análisis descriptivo de variables cualitativas con frecuencias y porcentajes, variables cuantitativas con medianas, mínimos y máximos. Paquete estadístico SPSS 20.0. El protocolo fue aceptado por el CLIEIS con registro R-2017-1302-07.

### RESULTADOS.

Se incluyeron 53 paciente con edad 4 años (0.08-15), sexo masculino 33 (62.3%), preescolares y adolescentes 22 (41.5%) en ambos grupos, SNCR 36(67.9%), GEFyS 35.8% y el esquema esteroide-alquilante 71.7%. Remisión total en SNCR y SNCD 34%, remisión parcial 18.9% y sin remisión en 47.2%; los pacientes con SNCR presentaron remisión total de 30.6%, remisión parcial 13.9% y sin remisión 55.6%; mientras que los pacientes con SNCD presentaron remisión total 41.22%, remisión parcial 29.4% y sin remisión 29.4%. En la GEFyS existió remisión total 26.3%, remisión parcial 31.6% y sin remisión 42.1%; en proliferación mesangial hubo remisión total 40%, remisión parcial 13.3% y sin remisión 46.7%; en caso de cambios mínimos existió remisión total 58.3%, remisión parcial 8.3% y sin remisión 33.3%. Los pacientes con esteroide-alquilante presentaron remisión total 36.8%, remisión parcial 21.1% y sin remisión 42.1%; cuando los pacientes fueron tratados con esteroide-alquilante-inhibidor de calcineurina hubo una remisión total en 37.5% y sin remisión en un 62.5% y en el caso de esteroide-inhibidor de calcineurina se presentó una remisión total 33.3%, remisión parcial 33.3% y sin remisión en un 33.3%.

**CONCLUSIONES.** La respuesta al tratamiento en el grupo completo se observó en 34%; en el SNCR en el 30.6% y en SNCD 41.2%. El SNCD mostró el mayor porcentaje de remisión total y el SNCR el que mayor porcentaje de pacientes que no respondieron al tratamiento.

## 8. MARCO TEÓRICO

### SÍNDROME NEFRÓTICO

El SN es una enfermedad renal con características clínicas y de laboratorio específicas que la definen, siendo la lesión en la barrera de filtración uno de los desencadenantes que aumentan su permeabilidad y consecuentemente favorecen la pérdida de componentes en la sangre con un peso molecular mayor a 65 kilodaltons (peso molecular de la albúmina). Su clínica básica es la presencia de edema, con disminución de los volúmenes urinarios, conservando tres características básicas agregadas para establecer su diagnóstico: presencia de proteinuria masiva ( $>40$  mg/m<sup>2</sup>/hr o un índice de proteinuria/creatininuria  $> 2$ g/g) con hipoalbuminemia ( $<2.5$  g/dl), e hiperlipidemia. <sup>(1,2, 3)</sup>

### EPIDEMIOLOGÍA

El SN es una patología renal común en la población pediátrica. Cuenta con una prevalencia a nivel mundial de 16 casos por 100, 000 niños con una incidencia de 2 a 7 por cada 100, 000 niños. La edad de presentación característica es en el paciente preescolar. Presenta una mayor predilección por el sexo masculino en una proporción de 2:1. <sup>(4, 5)</sup>

El conocimiento sobre la epidemiología del SN ha modificado nuestra conducta en cuanto al abordaje y a su manejo. A mediados del siglo XX no contábamos con tratamiento para el paciente con SN, registrándose tasas de mortalidad superiores a 65%, principalmente secundarias a complicaciones de la misma patología. <sup>(6)</sup> Dentro de las principales complicaciones se encontraban:

- Causas infecciosas: por aumento de la permeabilidad de la membrana con depleción de inmunoglobulinas G, que condicionaban infecciones por gérmenes encapsulados. <sup>(6)</sup>

- Trombosis: por depleción de proteínas de peso molecular medio como son la albúmina y/o cofactores (iniciadores de la vía alterna del complemento) <sup>(6)</sup>

Para la década de los 60's con el éxito y favorable respuesta al uso de la terapia esteroidea en pacientes con SN, la mortalidad por infecciones y trombosis disminuyó en hasta un 9% con una reducción paulatina de la mortalidad y morbilidad. <sup>(6)</sup>

El comportamiento del niño con SN nefrótico podemos clasificarlo en base a su respuesta al tratamiento con esteroide, siendo corticosensibles, corticodependientes y/o corticorresistentes. Los pacientes con presentación en la edad preescolar tendrán una adecuada respuesta al manejo con esteroide en un 85 %. El resto se ubicará dentro del espectro corticodependiente y/o corticorresistente. Del 15% restante, un 10 % de los niños responderá con el siguiente fármaco en la línea de tratamiento (CFM y/o ciclosporina), requiriendo algunos el uso de inmunomodulación más agresiva, (ácido micofenólico/ tacrólimus/ritúximab, etc.). El resto, que no presente respuesta probablemente se volverá resistente y con el tiempo degenerará en una lesión renal crónica con falla de la función renal. <sup>(3,7)</sup>

## **ETIOPATOGENIA**

En la actualidad no se cuenta con una explicación fehaciente de la etiopatogenia del SN. La clave se encuentra en la lesión de la barrera de filtración y la respuesta al organismo con sus medidas compensatorias para tratar de lograr la homeostasis. Las principales causas o las más estudiadas son:

- Lesión de la barrera de filtración. Mecanismo autoinmune donde los linfocitos T atacan los componentes básicos de la membrana, perdiendo su carga negativa característica, aumentando la atracción de proteínas, que a su vez generarán una lesión de tipo estructural con aumento del tamaño de las fenestraciones aumentando la permeabilidad del ultra filtrado. Al dañarse el aparato de filtración (membrana basal glomerular, endotelio capilar fenestrado y podocito), se perderán las presiones oncóticas e hidrostáticas en los

compartimientos intracelular y extracelular favoreciendo la salida del líquido al intersticio, generando edema <sup>(8)</sup>

- Otra de las teorías más aceptadas es la incapacidad del órgano lesionado para manejar la cantidad de sodio en exceso, con alteración de los canales epiteliales de sodio (ENaC's), y su incapacidad regulatoria del canal específico para amilorida. <sup>(9,10)</sup>

La edad de presentación es un factor importante para el pronóstico al momento del debut con SN. El paciente con SN en el 1º año de vida, se puede clasificar a su vez como síndrome nefrótico congénito (SNC) con edad de aparición antes de los primeros 3 meses y SN Infantil entre los 3 y 12 meses de vida. Estos pacientes presentan como característica etiopatogénica principal la alteración de proteínas conformacionales propias de la membrana que se ubican en su mayoría en la hendidura diafragmática (y de manera secundaria por causas infecciosas y/o toxico-farmacológicas). <sup>(8,9,10)</sup> Las principales mutaciones identificadas son al gen NPHS1, que codifica para la proteína Nefrina, principal causante del SNC tipo finlandés. <sup>(11)</sup> Así como la mutación en el gen NPHS2, codificador de la proteína Podocina (que explica el 40% de los SN corticorresistentes familiares y un 10-20% de los esporádicos). La principal lesión histológica en ambos casos es la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFyS) en sus diferentes variedades de la clasificación de Columbia. <sup>(12)</sup> También se han descrito mutaciones en el gen WT1 como causa de esclerosis mesangial difusa (EMD) aislada. <sup>(13,14)</sup>

Se ha visto también que el SN se puede asociar a otros síndromes como son: el síndrome de Denys-Drash (EMD, pseudohermafroditismo masculino, tumor de Wilms) o Frasier (GEFyS, fenotipo femenino con cariotipo 46XY y gonadoblastoma). <sup>(13,14)</sup> Síndromes malformativos como Pierson (EMD, microcoria con mutación del gen LAMB2), Galloway (EMD, microcefalia, retraso mental y hernia hiatal), Nail-Patella (displasia esquelética y ungueal con mutación de la proteína LMXB1), Schimke (GEFyS, displasia espondiloepifisaria, defecto inmunitario, procesos oclusivos vasculares e isquemia cerebral secundaria con mutación del gen SMARCAL1), etc. <sup>(15)</sup>

## EXPRESIÓN DE PROTEÍNAS Y LA BARRERA DE FILTRACIÓN

Las células epiteliales viscerales del glomérulo están unidas a la membrana basal glomerular por medio de extensiones citoplasmáticas que forman interdigitaciones conocidas como procesos podocitarios. Normalmente el filtrado glomerular pasa entre ellos a través de una unión intercelular especializada, exclusiva de podocitos, que es conocida como hendidura de filtración (o diafragma de hendidura, slitdiaphragm). Esta estructura está anclada al citoesqueleto de los procesos podocitarios, y en este complejo hay numerosas proteínas estructurales y con funciones de mensajeros que no han sido completamente conocidas ni entendidas. Hasta el momento se han caracterizado al menos 15 proteínas que forman parte de este complejo, todas ellas importantes en el mantenimiento de su estructura y función: nefrina, podocina, NEPH 1, 2 y 3, P-cadherina, proteína asociada a CD2 (CD2AP), cateninas, FAT 1 y 2, zónulaoccludens 1 (ZO-1), actina, alfa-actinina-4, densina y CRIM19,11-21. Desde finales de los noventa, con el descubrimiento de varias mutaciones en genes que codifican estas moléculas, se descubrió que ésta es la principal barrera para la filtración de proteínas. <sup>(11,16,17)</sup>

La pérdida de la expresión de algunas de estas proteínas es un episodio común en casos de proteinuria en rango nefrótico; sin embargo, esto no indica que haya mutaciones en los genes que las codifican; la pérdida simultánea de varias de estas proteínas en algunos de nuestros casos indica una alteración no genética. <sup>(16)</sup>

L.F Arias y cols., en su estudio sobre expresión de proteínas nefrina, podocina y  $\alpha$  actinina-4 en tejido renal de pacientes con proteinuria, estudiaron su distribución a través de la membrana basal glomerular en riñones sin patología agregada. Esta distribución normal se pierde en casos de proteinuria nefrótica, lo que sugiere que la alteración podocitaria encontrada en estos pacientes tiene relación directa con la redistribución o pérdida de una o varias de las proteínas asociadas con el diafragma de filtración. En casos de mutación de genes codificando alguno de los extremos de estas proteínas, podría haber una pérdida en la expresión de dicho extremo, pero puede conservarse la inmunomarcación del otro extremo, o la proteína mutada se continúa detectando, pero estaría alterada su localización. Esto indica que puede que,

aunque se conserve la inmunotinción para uno de los extremos de la nefrina, la podocina o la  $\alpha$ -actinina 4, este hallazgo no descarta la presencia de mutaciones en los genes que las codifican. <sup>(14)</sup>

La expresión granular de la nefrina, podocina y  $\alpha$ -actinina-4 en lugar de lineal, indica que estas proteínas se han redistribuido en el citoplasma podocitario y no logran ensamblarse como en la estructura normal de glomérulos sin enfermedad; sin embargo, esto puede ser una consecuencia del SN de diversa etiología, y no necesariamente una causa. <sup>(11)</sup>

Al parecer, los podocitos responden, de alguna manera, a la proteinuria y alteran el ensamblaje de estas proteínas; en consecuencia, estas proteínas representan una diana terapéutica en la proteinuria, como parece sugerir la modificación de la proteinuria con el uso de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o de los antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II).<sup>(7)</sup>

## **Nefrina**

La nefrina es una proteína que forma un cierre tipo filtro en el centro de la hendidura diafragmática, desempeñando un importante papel en la señalización de célula a célula. Esta proteína es codificada por NPHS1, mutaciones en este, dan lugar al SNC. <sup>(18)</sup>

Las mutaciones en NPHS1 propician una falla de la barrera de filtración causando pérdida masiva de proteínas. La mutación mayor tipo Fin (nt12delCT, L41fsX91) y la mutación menor (c.3325C>T, R1109X) en el gen NPHS1 se describió por primera vez en pacientes con proteinuria persistente menores de 1 año en > 90% de los de los que reunían criterios para SN tipo finlandés. <sup>(11)</sup>

La incidencia de SNC es alta en Finlandia, pero existe un alto incremento en el número de casos alrededor del mundo. Recientemente se han demostrado en Europa Central estudios de cohorte de niños con SN y mutaciones en el gen NPHS1 donde se presentan mutaciones similares en el gen NPHS2 (39% cada uno). Más de 80

diferentes mutaciones en NPHS1 han sido descritas, incluyendo deleciones, truncadas y mutaciones sin sentido. La mutación NPHS1 se distribuye a través del gen afectando los dominios extracelulares e intracelulares. <sup>(18)</sup>

El SNC de tipo finlandés (NPHS1 o CNF, MIM #256300) pertenece a la enfermedad también llamada final o hereditaria, con su máxima incidencia en Finlandia comparada al resto del mundo. Afecta a 1: 10,000 nacidos en Finlandia. Kestila et al. (1998) reportaron la posición afectada de gen NPHS1, que se ve afectado en los niños con SN tipo finlandés, el cual se localiza en el brazo largo del cromosoma 19, 19q13.1, con un telómero que va orientado al centrómero. El gen de 26 kilobases contiene 29 exones. El codón para la iniciación de la traducción de metionina ésta localizado en el exón 1, y el codón de paro (TAA) se encuentra en el exón 29. El análisis NorthernBlot demostró expresión de NPHS1 solo en los riñones, y por hibridación in situ localizándose su expresión en los podocitos glomerulares. NPHS1 codifica para una proteína novel renal, llamada nefrina, proteína transmembranal con 8 dominios de tipo inmunoglobulina, un dominio fibronectina, un dominio transmembrana un pequeño dominio intracelular. <sup>(18)</sup>

El papel de nefrina en la patogénesis del SN finlandés, sugiere un rol crucial en la barrera de filtración. Se ha obtenido por microscopia electrónica la localización de dicha proteína en el podocito a nivel de la hendidura diafragmática. <sup>(18, 19)</sup>

## **Podocina**

La podocina es una proteína que forma parte de la MBG, codificada por los genes NPHS2 (OMIM \*604766).<sup>(12,20)</sup> La podocina es una proteína que se localiza en la hendidura diafragmática. En el complejo hendidura – diafragma, la podocina actúa con la nefrina miembro de la súper familia de inmunoglobulinas como una de las principales proteínas de la hendidura diafragmática. Podocina pertenece a una familia que comprende más de 1800 proteínas conservadas a través de la evolución, que comparten aproximadamente 150 dominios de aminoácidos, similares a una proteína mitocondrial llamado prohibitina (PHB). Se ha demostrado que es una alteración que no se presenta en todos los grupos étnicos. Demostrándose que quien presenta alteraciones en casos esporádicos con mutaciones heterocigotas u homocigotas

presentarán enfermedad entre los 3 y 5 años de edad. Se encontró que en afro-americanos y pacientes asiáticos una baja prevalencia de mutaciones en NPHS2. <sup>(12)</sup>

Un simple gen es responsable de aproximadamente el 30% de los casos de SNCR y que además no responden a otra terapia inmunosupresora; generalmente con lesiones de glomerulosclerosis focal y segmentaria, que generalmente progresan a enfermedad renal en estadio final. En un estudio realizado en 1783 familias se identificaron mutaciones en 21 de 27 genes que codifican para proteínas principalmente expresadas en la barrera de filtración. El curso clínico en niños afectados difería de manera considerable con respecto a las enfermedades hereditarias, edad, resultados de la biopsia renal, respuesta al tratamiento inmunosupresor y a las manifestaciones extrarrenales. <sup>(12)</sup>

## **ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN**

**El SN se puede dividir en dos grandes rubros; el que es causado, bien por enfermedad (causas primarias) o bien por enfermedades extra renales que afectan al riñón (causas secundarias).**

### **1) Síndrome nefrótico primario**

El SN primario incluye una amplia lista de etiologías con un rango de edad de presentación desde la niñez hasta la adolescencia, con afección variable de la función renal, presentando diferentes grados de respuesta al tratamiento. <sup>(19)</sup>

- a) **La enfermedad de cambios mínimos:** Es el hallazgo histopatológico más común en los niños con SN. Las biopsias de los pacientes con enfermedad por cambios mínimos tienen una apariencia normal cuando se examinan con microscopia óptica; observándose fusión de los procesos podocitarios con microscopia electrónica y ausencia de inmunocomplejos en la inmunofluorescencia. <sup>(1,19)</sup>
- b) **Glomerulosclerosis focal y segmentaria (GEFyS):** las muestras de pacientes con dicha variante presentan a la microscopia óptica hallazgos de esclerosis de algunos segmentos en los glomérulos. Se ha visto que estos

niños tienen menor probabilidad de lograr la remisión de la enfermedad en comparación con otras causas. <sup>(1,19)</sup>

- c) **Glomerulonefritis membranoproliferativa:** También llamada glomerulonefritis mesangiocapilar y/o glomerulonefritis lobular, enfermedad renal causada por el depósito de complejos inmunes con aumento de las células glomerulares mesangiales acompañado de depósitos de anticuerpos en la membrana basal glomerular, lo que activa el sistema del complemento con su consecuente lesión. <sup>(19)</sup>
- d) **Glomerulonefritis membranosa:** es una enfermedad caracterizada por depósitos inmunes subepiteliales y la formación de proyecciones perpendiculares de material similar a la membrana basal glomerular en la parte externa de ésta (entre el citoplasma del podocito y la MBG): "**spikes**" (espinas) en la microscopia de luz. <sup>(1,19)</sup>
- e) **Proliferación mesangial difusa:** se trata de una hiper celularidad mesangial la cual tiene un amplio rango, desde leve hasta la severa en la que hay distorsión y lobulación marcada del penacho. Puede acompañarse de incremento de la matriz mesangial extracelular. En muchos casos se evidencian depósitos inmunes en el mesangio. <sup>(19)</sup>

## 2) Síndrome nefrótico secundario

Los niños mayores pueden presentar una causa de SN secundario a algún desorden genético, siendo importante considerar el abordaje genético, dependiendo de la edad del niño. La importancia de estas causas hereditarias de SN es que en su mayoría son resistentes a la mayoría de terapias, existiendo reportes de remisión en algunos de los niños; aun siendo necesarios mayores estudios para entender la respuesta a la terapia en niños con SN hereditario. <sup>(4, 21)</sup> No solo los síndromes hereditarios pueden ser causantes de SN secundario entre las principales causas se han descrito:

### 1. Otras nefropatías

- Glomerulonefritis aguda. <sup>(22)</sup>

- Púrpura de Schönlein-Henoch.<sup>(22)</sup>
- Nefropatía IgA.<sup>(22)</sup>
- Síndrome de Alport.<sup>(22)</sup>

## **2. Enfermedades sistémicas**

- Vasculitis.<sup>(22)</sup>
- Lupus eritematoso sistémico.<sup>(22)</sup>
- Artritis reumatoide.<sup>(22)</sup>
- Diabetes mellitus.<sup>(22)</sup>
- Amiloidosis.<sup>(22)</sup>
- Síndrome Hemolítico Urémico.<sup>(22)</sup>

## **3. Enfermedades infecciosas:**

- Virus de hepatitis B.<sup>(22)</sup>
- Virus de hepatitis C.<sup>(22)</sup>
- Citomegalovirus.<sup>(22)</sup>
- Virus de Epstein Barr.<sup>(22)</sup>
- Virus de inmunodeficiencia adquirida.<sup>(22)</sup>
- Malaria<sup>(22)</sup>

## **4. Neoplasias.**

- Leucemia.<sup>(22)</sup>
- linfoma Hodgkin)<sup>(22)</sup>

## **5. Fármacos**

- Antiinflamatorios no esteroideos.<sup>(22)</sup>
- Sales de oro.<sup>(22)</sup>
- D-penicilamina.<sup>(22)</sup>
- Captopril.<sup>(22)</sup>

## CUADRO CLÍNICO

La manifestación principal la constituye el edema. Inicialmente, éste se presenta sólo en zonas declive como en las extremidades inferiores y se extiende de manera ascendente hasta el área genital, la pared abdominal e incluso peri orbitaria. En casos de edema significativo se pueden observar vesículas y flictenas por acúmulo de líquido intradérmico. De igual forma, puede presentarse desarrollo de ascitis la cual produce sensación de distensión abdominal y saciedad temprana y en situaciones extremas disnea. Igualmente, puede haber derrame pleural y en casos graves edema de pulmón. Con hipoalbuminemia profunda, hay compromiso del crecimiento de las uñas, lo cual se manifiesta como discretas bandas horizontales de color blanco que van de un extremo a otro de la uña (signo de Muehrcke). La dislipidemia grave del SN favorece el depósito de lípidos en el área peri orbitaria, lo que se denomina xantelasma. <sup>(22)</sup>

### Síndrome nefrótico congénito (SNC)

Se define como un SN manifestado en el día 90 de vida, el SNC tipo final o finlandés, es una rara enfermedad renal autosómica recesiva primeramente descrita en ciertas comunidades. La enfermedad se caracteriza por proteinuria masiva por lo regular de inicio "*in útero*", que siempre se manifiesta antes de los 3 meses de edad. El SNC es considerado como corticorresistente, y con pérdidas masivas de proteínas que necesitan remplazo intravenoso de albumina y nutrición parenteral con un alto riesgo de septicemia. Es por esto que se han descrito tratamientos como lo son la nefrectomía bilateral con diálisis y su consecuente trasplante al alcanzar un peso de 10 kg. La sobrevida del injerto por lo general es buena. El curso de la enfermedad es progresivo, generalmente llevando a la enfermedad renal terminal a los 2 o 3 años de edad. Esclerosis mesangial progresiva con dilatación micro quística de los túbulos proximales son los hallazgos característicos histopatológicos en el SNC. <sup>(23, 24)</sup>

## DIAGNÓSTICO

Como se mencionó previamente, el diagnóstico del SN primario, se basa en la presencia de las siguientes características.

1. Presencia de una proteinuria masiva ( $>40$  mg/m<sup>2</sup>/hr o un índice de proteinuria/creatininuria  $> 2$ g/g).
2. hipoalbuminemia ( $<2.5$  g/dl).
3. Edema.
4. Hiperlipidemia. <sup>(1,2, 3)</sup>

## COMPLICACIONES

- **Clínico –de laboratorio:** pueden presentar la hematuria (25%), hipertensión arterial (20%) e insuficiencia renal (3%), que se asocian con lesión renal subyacente. La mayoría presentan derrame pleural sin disnea. La presencia de polipnea y/o hipoxemia obliga a descartar trombo embolismo pulmonar. No es común el edema pulmonar pero sí en pacientes que han recibido tratamiento con albúmina intravenosa (en general contraindicada). Son muy frecuentes la ascitis, la hepatomegalia y el dolor abdominal que precisa una cuidadosa valoración para descartar peritonitis primaria, que puede estar presente al debut. El edema intestinal puede provocar diarrea. <sup>(22)</sup>

Los pacientes son más susceptibles a infecciones (especialmente neumococo) por disfunción inmune de células T y B, pérdida urinaria de inmunoglobulinas, complemento y properdina, con mayor riesgo de peritonitis primaria, celulitis, neumonía, meningitis y sepsis. <sup>(22)</sup>

Las alteraciones secundarias a la enfermedad de base son dislipidemia, hipercoagulabilidad y alteraciones tiroideas. Los niños pequeños tienen mayor riesgo de hipovolemia. La asociación de hipovolemia, diuréticos, infecciones, punciones venosas e inmovilización contribuyen al riesgo de fenómenos tromboembólicos en miembros inferiores, renal, seno longitudinal o pulmonar (2-8%). Un 15% de los pacientes en recaída pueden mostrar signos de

tromboembolismo pulmonar en la gammagrafía de ventilación-perfusión. La hipertensión arterial (HTA) (por híper- o hipovolemia) y la hiperlipidemia confieren riesgo cardiovascular. La enfermedad, las complicaciones y el tratamiento contribuyen a la desnutrición y el retraso en el crecimiento. En niños que responden al tratamiento, la función renal se mantiene normal a largo plazo; sin embargo, los pacientes con SN congénito y el 50% de los síndromes nefróticos corticorresistentes (SNCR) evolucionan a enfermedad renal terminal. (22)

- **Secundarias a tratamiento.** Los niños que reciben **terapia esteroidea** por largos periodos se encuentran expuestos a presentar efectos adversos asociados a las dosis acumulativas de los mismos. Entre estos se incluyen estatura baja, cataratas, hiperglucemia, apariencia cushingoide, obesidad e hipertensión, desordenes de personalidad y trastornos del sueño, necrosis a vascular de la cadera, disminución de la densidad ósea, y úlceras estomacales. (6)

Dentro de las complicaciones secundarias a **terapia alquilante** se encuentran la alteración en el conteo de células blancas durante el tratamiento, pérdida de cabello, cistitis hemorrágica; siendo complicaciones a largo plazo la fibrosis pulmonar, fibrosis ovárica y esterilidad (25)

Los principales efectos adversos por **ICN son** hipertensión, hiperplasia gingival, elevación de la creatinina, hipertricosis, hiperglucemia, hipercolesterolemia, gastrointestinales, neurotoxicidad, fibrosis intersticial renal, tubulopatía tóxica, vasculopatía, y esclerosis. (21)

Complicaciones secundarias a **antiproliferativos**, como el MMF. Condiciona mayor riesgo de desarrollo de linfomas y otras neoplasias, en especial de piel (limitar la exposición a luz solar y ultravioleta), existe riesgo elevado de sufrir infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, víricas y protozoarias), infecciones mortales y sepsis. Incluyen reactivaciones de virus latentes, como la hepatitis B o hepatitis C e infecciones causadas por poliomavirus (nefropatía

asociada al virus BK, leucoencefalopatía multifocal progresiva [LMP] asociada al virus JC).<sup>(26)</sup>

## TRATAMIENTO

Los niños con SN son tratados inicialmente con corticosteroides orales.<sup>(3,5,27)</sup> Sin embargo, habrá casos en los que se requiera de otro tipo de tratamiento, ya que un 15% de los pacientes con SN, no responderán al tratamiento con esteroides.<sup>(3,7)</sup> A continuación se hace una descripción de los fármacos utilizados en el tratamiento de la enfermedad.

### 1. Terapia con esteroide.

Aunque ha sido usada universalmente, el mecanismo de acción de los corticoesteroides para el tratamiento del SN es incierto. Se han formulado hipótesis de que el SN es generado por un desorden en el sistema inmune, con disfunción de las células T, resultando en la liberación de un factor circulante que causa la fusión de los procesos podocitarios con su proteinuria consecuente. Los corticosteroides presumiblemente actúan por supresión de un factor mediador de las células T, aunque la identificación de este factor circulante permanece inconclusa. Alternamente, los corticosteroides pueden tener un efecto directo sobre el podocito estabilizando el citoesqueleto de actina con alteración de su expresión genética.<sup>(16)</sup>

En el año 2012, las guías KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) recomendaban como parte del tratamiento inicial del niño con SN, prednisona o prednisolona a una dosis de 60 mg/m<sup>2</sup>/día (o 2 mg/kg/día) en dosis única al día por 4 a 6 semanas, seguida de 40 mg/m<sup>2</sup> (o 1.5 mg/kg/día) por 2 a 5 meses en días alternos. La dosis recomendada de inicio a 60 mg/m<sup>2</sup>/día fue usada de manera empírica en el Internacional Study of Kidney Diseases in Children (ISKDC) en la década de 1960s y 1970s; siendo adoptado por el Arbeitsgemeinschaft Für Pädiatrische Nephrologie (APN) en los 1970s y 1980s. Para esas fechas aún no se contaba con ningún estudio aleatorizado controlado. El ISKDC y su régimen de tratamiento consistió en una dosis diaria de esteroide a 60 mg/m<sup>2</sup>/día por 4 semanas seguido de una dosis de descenso por 4 semanas a 40 mg/m<sup>2</sup>/día, encontrando que el 85% de

los niños < 6 años de edad y el 60% de los niños entre 6 y 16 años respondieron a este régimen. Desafortunadamente, un alto porcentaje de los niños tratados con este régimen presentaron recaída de la enfermedad. (2,3, 5,25)

Los niños con recaídas frecuentes o con SNCD deben ser tratados con la terapia esteroidea en días alternos por al menos un periodo de 3 meses después de haber entrado en remisión con la dosis más baja posible para mantener la remisión. (5, 28)

Los niños que reciben terapia esteroidea por largos periodos se encuentran expuestos a presentar efectos adversos asociados a las dosis acumulativas de los mismos. Entre estos se incluyen estatura baja, cataratas, hiperglucemia, apariencia cushingoide, obesidad e hipertensión, desordenes de personalidad y trastornos del sueño, necrosis a vascular de la cadera, disminución de la densidad ósea, y úlceras estomacales. Los niños con terapia esteroidea a largo plazo deberían ser monitorizados por complicaciones con su uso, incluyéndose exámenes anuales de la vista por posibilidad de desarrollar cataratas. Los niños con SN y recaídas frecuentes que desarrollan algún efecto adverso, se les deberían ofrecer agentes sustitutos. (6)

### **Respuesta al tratamiento corticoide**

Como se mencionó previamente, el SN es una entidad patológica común en la población pediátrica y aunque es cierto que más del 80% de ellos responderá adecuadamente a la terapia de inicio con esteroide, existe un bajo porcentaje de ellos que nunca lo hará. (2) Aproximadamente el 85% de los niños menores de 6 años son cortico sensibles, y el resto presentaran algún tipo de resistencia a los mismos. (4,12) La importancia de este último punto es que los niños con recaídas frecuentes y cortico-dependencia/dependencia pueden presentar efectos adversos de manera significativa derivados de las dosis acumuladas del manejo a largo plazo con esteroide, siendo necesario cambiar de modalidad terapéutica en muchas otras ocasiones. La terapia en estos casos debería ser asesorada por un nefrólogo pediatra. (25, 29) El SN puede ser también clasificado basados en su habilidad para lograr la remisión con tratamiento corticoide (basados en la completa normalización de la proteinuria). (3,5,27)

1. **SNCR.** Aquel en el que exista persistencia de proteinuria después de 4 semanas de terapia oral con esteroide (prednisona a 60 mg/m<sup>2</sup> por día). <sup>(23,25,29)</sup>
2. **SNCD.** Cuando el paciente presenta 2 recaídas consecutivas al disminuir la dosis de prednisona o durante los primeros 14 días después de la suspensión. <sup>(25,29)</sup>

Algunas de las definiciones que deben quedar claras, para entender de mejor manera la respuesta a corticoides, corticorresistencia, corticodependencia y respuesta a tratamiento son:

1. **Remisión o respuesta completa al tratamiento.** Se define como una excreción de proteínas en 24 horas de < 100 mg/m<sup>2</sup> por día, urinary plasma creatinin (UPCr) < 0.2 mg/mg, en tira reactiva de 0 o (+), ó en ausencia de proteinuria una albumina sérica > 3.5 g/dl. <sup>(29)</sup>
2. **Remisión parcial:** Definida como una excreción de proteínas en recolección de orina de 24 horas de 0.1 – 1 g/m<sup>2</sup>/día, UPCR= 0.2 – 2 mg/mg, en tira reactiva de 1 +, con una albumina de > 3 g/dl. <sup>(29)</sup>
3. **Proteinuria subnefrótica.** Es una proteinuria en 24 horas > 100 mg, pero < 1 g/m<sup>2</sup> por día, cociente proteinuria creatininuria de 0.2 (0.6 si <2 años) a 2 mg/mg, ó en una tira reactiva proteinuria de 1 +. <sup>(29)</sup>
4. **Proteinuria en rango nefrótico.** Se define como excreción de proteínas > a 1 g/m<sup>2</sup> por día, UPCR> 2 mg/mg o tira reactiva > 1 +. <sup>(29)</sup>
5. **Recaída.** Es la aparición de proteinuria en tira reactiva de +++ durante 5 días consecutivos en cualquier momento evolutivo. <sup>(25, 29)</sup>

- 6. Tipo de recaídas.** Pueden ser **recaídas habituales:** Dos o menos recaídas en 6 meses o menos de 5 en 1 año. **Recaídas frecuentes:** tres o más recaídas en 6 meses o más de 4 en 1 año. <sup>(25,29)</sup>

## 2. Terapia alquilante

Los agentes alquilantes son agentes alternos para el tratamiento del niño con SN con recaídas frecuentes y dependientes de esteroides capaces de inducir remisión. <sup>(2)</sup>

Dentro de los agentes alquilantes tenemos a la CFM y el clorambucil:

- a) CFM.** Directamente previene la división celular por entrecruzamiento de las hebras de DNA disminuyendo así su síntesis. Su mecanismo de acción aún es desconocido, pero se presume que tiene un efecto inmunosupresor sobre los linfocitos T. <sup>(2)</sup>

Se puede administrar una dosis oral por 8 – 12 semanas a 2 mg/kg/día. Los niños deben de estar en remisión con esteroide antes de que la terapia con CFM haya iniciado, y el esteroide debe ser continuado a dosis intermitentes durante la terapia con CFM. Los niños con recaídas frecuentes presentan mejoría (72 – 36% de remisión sostenida a 2 y 5 años) en comparación a los niños corticodependientes (40 y 24% de remisión sostenida a los 2 y 5 años). Los niños mayores (>7.5 años) aparentemente alcanzan en mayor medida la remisión que los niños más pequeños (<3.8 años). El tratamiento intravenoso se da a una dosis repartida en ciclos mensuales en número aproximado de 6, sin exceder la dosis total acumulada de 168 mg/kg. <sup>(2)</sup>. No existe diferencia entre el tratamiento intravenoso y el oral con CFM, generalmente la terapia intravenosa se utiliza en pacientes con pobre adherencia terapéutica. Sus principales efectos adversos pueden ser toxicidad gonadal con una dosis acumulada > 200 mg/kg. Por esta razón no se debe exceder una dosis acumulativa máxima de 168 mg/kg (2mg/kg/día x 12 semanas). Se debe vigilar el conteo de células blancas durante el tratamiento, pérdida de cabello, cistitis hemorrágica como potenciales complicaciones del tratamiento. <sup>(25)</sup>

**b) Clorambucil:** Se presenta en forma de comprimidos de 2 mg. La dosis habitual oscila entre 0.1 y 0.2 mg por Kg de peso y día. Precisa controles sanguíneos periódicos para vigilar el nivel de leucocitos circulantes, en caso de que su número disminuya en exceso puede ser necesario interrumpir el tratamiento o disminuir la dosis. <sup>(25)</sup>

### **3. Inhibidores de calcineurina (ICN)**

Dentro de este grupo de fármaco los más conocidos son la ciclosporina y el tacrólimus comúnmente usados como agentes inmunosupresores en trasplante de órgano sólidos. Los ICN inhiben la activación de las células T y sus efectos en el paciente con SN por este mecanismo. Alternadamente la ciclosporina ha demostrado tener un efecto directo en el podocito al estabilizar el citoesqueleto de actina la cual es responsable de mantener la forma de esta célula. <sup>(2)</sup>

Los inhibidores de calcineurina son el tratamiento de primera línea para niños con SNCR y como terapia alternativa para los niños con recaídas frecuentes. <sup>(2)</sup>

Los niños con SNCR deberían recibir una terapia de 6 meses con ICN. La ciclosporina es administrada a una dosis de inicio de 4 – 5 mg/kg/día divididos en 2 dosis con monitoreo de niveles. Tacrólimus es administrado a una dosis de inicio de 0.1 mg/kg/día en dos dosis con monitoreo de niveles. Los niveles óptimos aproximados de ambos fármacos son 60 – 150 µg/L para ciclosporina y de 5 – 10 µg/L para tacrólimus. Con ambos se ha demostrado alcanzar una remisión parcial o total de aproximadamente un 60 – 80% para pacientes con SN (>50% de reducción en la proteinuria) después del tratamiento con ICN. No se cuenta con un tratamiento promedio, pero se demostró en un estudio reciente en pacientes tratados por 3 años con ciclosporina que el 73% de los niños que detuvieron su terapia con el ICN presentaron recaída del SN durante el seguimiento con una media de 9.7 años. <sup>(22)</sup> Los principales efectos adversos de la ciclosporina incluyen hipertensión (10%) hiperplasia gingival (32%), elevación de la creatinina (6%) e hipertricosis (70%). <sup>(2)</sup>

El tacrólimus causa significativamente menos hiperplasia e hipertricosis en comparación con ciclosporina y es preferido en pacientes con efectos cosméticos importantes, principalmente en niñas adolescentes. Sin embargo, no es inocuo, ya que puede tener como efectos secundarios hiperglucemia, hipercolesterolemia, gastrointestinales, neurotoxicidad. <sup>(2)</sup>

Uno de los principales efectos adversos de la ciclosporina puede ser el desarrollo de fibrosis intersticial renal en el 11% de los niños tratados menos de 2 años y en 58% de los niños tratados por más de 2 años de manera demostrada por biopsia. <sup>(2)</sup> Sin embargo, la nefrotoxicidad no se limita sólo a fibrosis intersticial, incluye también tubulopatía tóxica, vasculopatía, y esclerosis. <sup>(2)</sup>

#### **4. Antiproliferativos**

**MMF:** Es un medicamento que suprime la respuesta del sistema inmune por inhibición de la proliferación de los linfocitos B y T. Su mecanismo de acción permanece aún desconocido, pero ha demostrado un efecto inmunosupresor certero. Ha demostrado buena aceptación debido a una menor presencia de efectos adversos en relación con los ICN. La mayoría de los estudios que usan MMF se han desarrollado en poblaciones corticorresistentes o con recaídas frecuentes. El tratamiento de inicio es de 600 mg/m<sup>2</sup>/día, en 2 dosis, durante al menos 12 meses. Se ha demostrado que niños con SN y con recaídas frecuentes, 64 – 80% de los niños lograron la remisión posterior a la terapia de 6 a 12 meses con MMF. Al igual que los que recibieron tratamiento con ICN, los niños con SNCD después de discontinuar el MMF presentaron recaídas frecuentes necesitando una terapia prolongada. <sup>(2,26.)</sup>

MMF también fue usado para tratar el SNCR, pero con menor eficacia. En un estudio multicéntrico aleatorizado, niños y adultos con SNCR y GEFyS por biopsia que fueron tratados con MMF + dexametasona versus ciclosporina. Se obtuvo una remisión parcial en el 46% de los pacientes tratados con ciclosporina y en 33% de los pacientes tratados con MMF + dexametasona después de 12 meses, sin embargo, la diferencia no fue significativa y en los dos brazos del estudio. <sup>(26)</sup>

## 5. Anticuerpo monoclonal

**Rituximab:** es un anticuerpo quimérico monoclonal en contra del CD20 de las células B, causando su depleción después del tratamiento. El rituximab actúa en el SN por alteración en la interacción entre las células B/T propiciando cambios en la secreción y/o co-estimulación de citocinas. Alternamente, el rituximab debe tener un efecto directo en la estructura del podocito y su función parece ser el de ligar directamente a la fosfodiesterasa de esfingomielina acida tipo 3b (SMPDL-3b) que es una proteína de superficie podocitaria. <sup>(30)</sup>

Se ha observado que el rituximab disminuye la tasa de recaídas en niños con recaídas frecuentes o corticodependencia en el SN, el régimen y dosis varían según el tipo de reporte. Sin embargo, dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> por 1 – 4 semanas son las más comúnmente utilizadas. En los diversos estudios se muestra mejoría con una menor tasa de recaídas con un inicio a los 19 meses posteriores al haber iniciado el tratamiento. Inclusive se ha visto una menor necesidad de prednisona en periodos cortos (3 meses). El tratamiento no ha demostrado disminución definitiva de la proteinuria en todos los casos. Las limitaciones en cuanto a su uso son proporcionales al desarrollo de efectos adversos. Aproximadamente una tercera parte de los niños tratados presentó reacciones con la infusión aguda como fiebre, náusea, vómito, diarrea, rash, broncoespasmo. Como efectos serios fibrosis pulmonar, neumonía por *Pneumocystisjiroveci*, neoplasias y leucoencefalopatía progresiva multifocal. <sup>(30)</sup>

## 6. Hormona adrenocorticotropina (ACTH)

Fue usada inicialmente en 1950 para el tratamiento del SN y es el único aprobado por la FDA (US Food and Drug Administration). En la década de los sesenta la terapia con ACTH perdió popularidad por la disponibilidad y los bajos costos de la terapia con esteroides orales. <sup>(2, 3)</sup>

## INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS

La importancia en la revisión de las diversas terapias antes mencionadas recae en la amplia variedad de tratamientos existentes, los distintas dosis y regímenes de

tratamiento. A pesar de la amplia variedad de fármacos inmunomoduladores, aún sigue habiendo pobre respuesta en algunos de los casos. A continuación, se presentan resultados de estudios comparativos entre diferentes grupos farmacológicos:

### **ICN versus CFM intravenosa**

Los ICN incrementaron de manera significativa el número de niños que alcanzaron la remisión completa o parcial. Gulatti et al. Reportaron un periodo de remisión relativamente más corto con los IC en comparación con los fármacos alquilantes, con una menor tasa de infecciones y una mejor respuesta al tratamiento en ciclos desde 6 hasta 12 meses. <sup>(31)</sup>

### **ICN: Tacrólimus versus ciclosporina**

No se reportan diferencias significativas en cuanto al número de niños que alcanzaron la remisión completa. Además, no hay diferencia significativa en el tratamiento entre niños con mala respuesta al inicio del tratamiento y respuesta tardía al tratamiento con ambos ICN. <sup>(32)</sup>

### **ICN versus MMF**

Synha et al. En un estudio con 60 niños no se demostraron diferencias significativas en el número de pacientes que alcanzaron remisión completa o parcial con recaídas frecuentes y resistencia a los esteroides. Si se reportó que un mayor número de niños presentaban remisión sin recaídas en un lapso mayor con el ICN en comparación con el MMF. <sup>(33)</sup>

### **CFM versus prednisona:**

En una revisión por la ISKDC, No se presentaron diferencias estadísticas significativas entre los grupos que lograron la remisión completa y/o parcial. <sup>(34)</sup>

## **INDICACIONES DE BIOPSIA RENAL.**

Dentro de las indicaciones para la realización de biopsia de tejido renal, se encuentran las siguientes:

1. Edad de presentación < 12 meses
2. Resistencia a Corticoides.
3. Recaídas frecuentes.
4. SN con signos de nefropatía evolutiva como deterioro de filtrado glomerular o con signos clínico-analíticos de ser secundario a una enfermedad sistémica o infecciosa.
5. Cambios desfavorables evolutivos con paso de corticosensibilidad o corticodependencia a una corticorresistencia.
6. Tratamiento prolongado (> 18 meses) con anticalcineurínicos. <sup>(29)</sup>

## 9. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El SN se define como una proteinuria masiva ( $>40$  mg/m<sup>2</sup>/hr o un índice de proteinuria/creatininuria  $> 2$ g/g) con hipoalbuminemia ( $<2.5$  g/dl), edema e hiperlipidemia. Se clasifica de acuerdo a su capacidad para lograr remisión con el tratamiento a base de corticosteroides. <sup>(3,27)</sup> Se presenta en varones 2:1, preferentemente en la edad preescolar, con un descenso en la adolescencia. <sup>(1)</sup> El pico de edad inicial de presentación es de los 2 años hasta 6 años. La prevalencia a nivel mundial es de aproximadamente 16 casos por 100, 000 niños, con una incidencia de 2 a 7 por cada 100 mil niños siendo mayor en poblaciones asiáticas y afroamericanas. <sup>(5)</sup> Aproximadamente el 85% de los niños menores de 6 años son cortico sensibles, y el resto presentaran algún tipo de resistencia a los mismos. <sup>(3,7)</sup>

La importancia de conocer la respuesta al tratamiento en los pacientes con SNCR y corticodependiente con distintos esquemas de tratamiento, radica que a pesar de la amplia variedad de fármacos inmunomoduladores, aún sigue habiendo pobre respuesta en algunos de los casos; pudiendo incluso presentar resistencia y con el tiempo degenerar en una lesión renal crónica con falla de la función renal. El pronóstico de los pacientes con SN va en relación de su respuesta a tratamiento. En el caso de los niños con SNCR y SNCD, lo que se espera es que respondan y remitan el cuadro con el menor número de fármacos posibles. Estos fármacos, pueden tener efectos secundarios indeseables, que también pueden afectar la salud y calidad de vida del paciente. Por otro lado, también se ha visto que la respuesta al tratamiento podría tener relación con el tipo de lesión histopatológica.

No existen suficientes estudios a nivel nacional e internacional sobre la respuesta a tratamiento en esta población. En México se cuenta con pocos reportes de dicha enfermedad, la mayoría con bajos niveles de evidencia, haciéndose descripciones de casos. El presente estudio pretende enriquecer la información que existe sobre el SN en nuestro país. La importancia de este estudio es el proporcionar información que pueda ayudar a mejorar el pronóstico del paciente.

## **9.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la respuesta al tratamiento con fármacos alquilantes e inmunosupresores en pacientes con SNCR y SNCD en el HP del CMNO?

## 10.JUSTIFICACIÓN

### 10.1 Magnitud

El SN es una entidad patológica común en la población pediátrica. Puede afectar a niños de cualquier edad, desde la infancia hasta la adolescencia. Esta enfermedad tiene una predilección de sexo con una aparición de 2:1 en varones, preferentemente en la edad preescolar, con un descenso en la adolescencia. <sup>(1)</sup> El pico de edad inicial de presentación es de los 2 años hasta 6 años. La prevalencia a nivel mundial es de aproximadamente 16 casos por 100, 000 niños, con una incidencia de 2 a 7 por cada 100 mil niños, siendo mayor en poblaciones asiáticas y afroamericanas. <sup>(5)</sup>

Aproximadamente el 85% de los niños menores de 6 años son corticosensibles, y el resto presentaran algún tipo de resistencia a los mismos.Los primeros reportes estimaron que el SNCR se observa en aproximadamente en el 10% de los niños con SN idiopático, mientras que los estudios más recientes reportan un 27% de los niños con SNCR. <sup>(7)</sup>

Patiño y colaboradores, realizaron el estudio “Características del síndrome nefrótico primario en edades no habituales, en un hospital pediátrico de tercer nivel en Guadalajara”, realizada en el HP del CMNO, del IMSS, de enero 2007 a junio 2009. En dicha investigación se registraron 13419 pacientes en el servicio de nefrología; de ellos 829 fueron por SN, lo que representó el 6.1% de todas las consultas y la tercera causa motivo de atención en este servicio. De los niños con SN, 232 fueron hospitalizados, lo que represento el 9.7% de los 2410 hospitalizados en nefrología, siendo también la tercera causa de hospitalización en ese servicio. De estos niños con SN, 56 se encontraron fuera del rango de edad de mayor presentación (menores de 2 años de edad y mayores de 10 años, pero menores de 16 años). Calculándose una prevalencia de 2.32 casos por cada 100 pacientes hospitalizados en el servicio de nefrología. <sup>(35)</sup>

## **10.2 Trascendencia**

El comportamiento del niño con SN podemos clasificarlo en base a su respuesta al tratamiento con esteroide, siendo corticosensibles, corticodependientes y/o corticorresistentes. La mayoría de los pacientes con presentación en la edad preescolar en un 85% tendrán una adecuada respuesta al manejo con esteroide. El resto se ubicará dentro del espectro corticodependiente y/o corticorresistente. Del 15% restante un 10 % de los niños responderá con el siguiente fármaco en la línea de tratamiento (CFM y/o ciclosporina) requiriendo algunos el uso de inmunomodulación más agresiva, (MMF/ tacrólimus/rituximab, etc.). El resto que no presente respuesta probablemente se volverá resistente y con el tiempo degenerará en una lesión renal crónica con falla de la función renal. (3,7)

La importancia de conocer más a fondo este pequeño grupo de pacientes con corticorresistencia y corticodependencia, precisamente radica en poder evitar la progresión a lesión renal crónica con falla de la función.

## **10.3 Factibilidad**

El presente proyecto de investigación tuvo una factibilidad alta, debido a que el servicio de Nefrología del HP del CMNO, es un centro de concentración del país que atiende a los pacientes con SN que presentan corticorresistencia y corticodependencia con seguridad social de la zona occidente del país. Se contó además con el apoyo de profesores con experiencia en el área de investigación y nefrología. Con un promedio anual de atención de 30 pacientes por año..

## **10.4 Vulnerabilidad**

El presente proyecto de investigación pretendió enriquecer la información existente en el paciente pediátrico con SNCRy SNCD. Hablando específicamente de la falta de información en relación a la respuesta al tratamiento con los diferentes fármacos usados en estos pacientes, cuando la terapia con esteroide falla.

El personal médico, se beneficia de este conocimiento, al poder aplicarlo en sus protocolos de manejo en esta población.

A nivel institucional, el conocimiento generado por la realización de este trabajo, es de utilidad para la creación de intervenciones que mejoren el pronóstico de los pacientes. Por último, pero no menos importante, los pacientes pediátricos son los más beneficiados, ya que a mayor información respecto a su patología más amplio es el panorama de manejo de los mismos, con mejores resultados, mejoría en pronóstico y sin intervenciones innecesarias.

## **11.OBJETIVOS**

### **11.1 OBJETIVO GENERAL**

- Determinar la respuesta al tratamiento con fármacos alquilantes e inmunosupresores en pacientes pediátricos con SNCR y SNCD en el HP del CMNO.

### **11.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Describir las características sociodemográficas de los pacientes con SNCR y SNCD atendidos en el HP del CMNO.
2. Conocer la prevalencia de la respuesta al tratamiento en pacientes con SNCR y SNCD.
3. Conocer la frecuencia de los diferentes esquemas de tratamiento utilizados en pacientes con SNCR y SNCD.
4. Determinar la respuesta al tratamiento de pacientes con SN de acuerdo al esquema de tratamiento.
5. Determinar la frecuencia de lesiones histológicas en pacientes con SNCR y SNCD.
6. Determinar la respuesta al tratamiento de pacientes con SN de acuerdo a la lesión histopatológica.

## **12. HIPÓTESIS**

Se trató de un estudio transversal descriptivo retrospectivo que no requiere de la formulación de una hipótesis.

## **13. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **13.1 DISEÑO DE ESTUDIO**

Se realizó un estudio de tipotransversal descriptivo, retrospectivo.

### **13.2 LUGAR DONDE SE REALIZARÁ EL ESTUDIO**

El presente estudio se realizó en área de nefrología pediátrica del HP del CMNO, del IMSS, en Guadalajara, Jalisco, México.

### **13.3 TEMPORALIDAD**

Una vez aprobado el protocolo de investigación, se realizó una revisión de expedientes de pacientes con SNCR y corticodependiente, atendidos en el servicio de nefrología pediátrica durante el periodo de enero del 2015 a diciembre 2016.

### **13.4 UNIVERSO DE ESTUDIO**

Pacientes pediátricos con diagnóstico de SNCR y corticodependiente, atendidos en el HP del CMNO del IMSS, Guadalajara, Jalisco, México, durante el periodo de enero del 2015 a diciembre 2016.

### **13.5 TAMAÑO DE LA MUESTRA.**

Ya que se realizó un censo, no se requirió de cálculo de tamaño muestral. Se obtuvo una muestra de 53 pacientes.

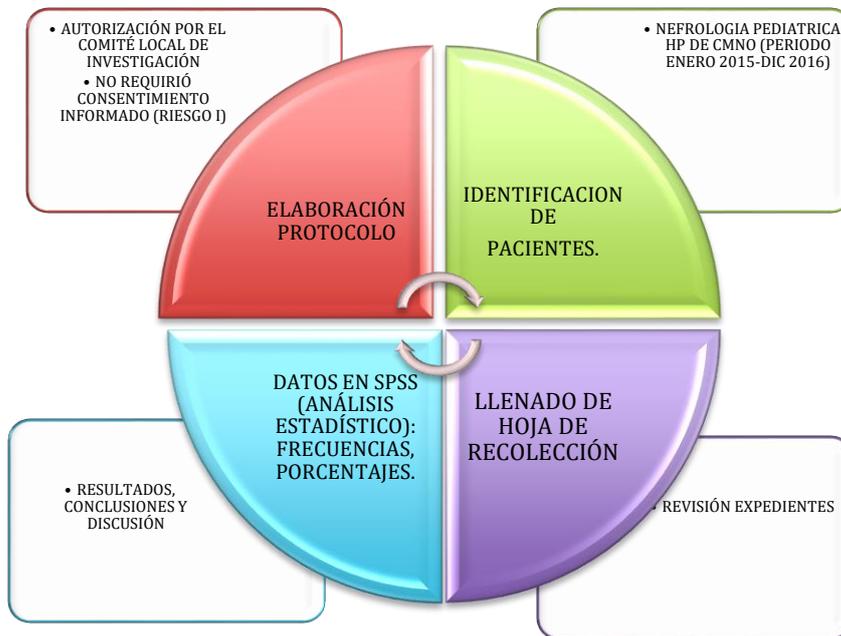
### **13.6 TIPO DE MUESTREO.**

No probabilístico, de casos consecutivos (tipo censo).

### 13.7 DESARROLLO DEL ESTUDIO

1. Una vez elaborado el protocolo de investigación, éste se sometió a evaluación y autorización por el comité local de ética e investigación en salud (CLEIES 1302) de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría (UMAE).
2. Se acudió al servicio de nefrología pediátrica, del HP del CMNO del IMSS, en Guadalajara, Jalisco, México. Donde previa autorización de personal correspondiente, se procedió a identificar a los pacientes pediátricos con diagnóstico de SNCR o corticodependiente que se atendieron durante el periodo de enero 2015 a diciembre 2016.
3. Se revisaron expedientes y estudios de laboratorio para recabar información del paciente: variables sociodemográficas, esquema de tratamiento, respuesta a tratamiento (remisión total, remisión parcial, sin remisión), lesión histopatológica, tipo de SN, proteinuria.
4. Se llenó una hoja de recolección de datos.
5. No se requirió de consentimiento bajo información, ya que solo se recolectó información de los expedientes existentes. No se realizó ningún tipo de intervención, ni interacción directa con los pacientes o sus familiares.
6. La información obtenida se vació a una base de datos y se analizó estadísticamente con el programa SPSS versión 20.
7. Los resultados se expresaron en forma de gráficas, tablas y mediante redacción.
8. Se emitieron las conclusiones y discusión del estudio.

### 13.8 DIAGRAMA DE FLUJO



## 13.9 PROCESAMIENTO DE DATOS

La información obtenida se vació a una base de datos y se analizó estadísticamente con el programa SPSS versión 20.

## 13.10 VARIABLES DEL ESTUDIO

### 13.10.1 Variable de resultado

- Respuesta a tratamiento (remisión de la proteinuria).

### 13.10.2 Variable intervinientes

- Tratamiento farmacológico.
- Edad de inicio de SN.
- Edad al momento de la biopsia
- Sexo.
- Grupo etario.
- Lesión histopatológica.
- Tipo de SN

## 13.11 DEFINICIÓN DE VARIABLES

### Variable de resultado

- **Respuesta a tratamiento.** La respuesta al tratamiento fue determinada por remisión de la proteinuria.

La **respuesta al tratamiento** se operacionalizó de la siguiente manera.

- **Remisión o respuesta completa al tratamiento.** Se consideró como remisión completa si cumplía cualquiera de los siguientes criterios.
  - Disminución de la proteinuria por debajo de 4 mg/m<sup>2</sup>/hr en una recolección de orina de 24 horas. <sup>(29)</sup>

- Una excreción en orina de 24 horas de  $< 100 \text{ mg/m}^2$  por día. <sup>(29)</sup>
  - Proteinuria  $< +$  en una muestra única por tira reactiva. <sup>(29)</sup>
  - Cociente proteinuria/creatininuria en muestra única  $< 0.2$ . <sup>(29)</sup>
  - Ausencia de proteinuria con una albumina sérica  $> 3.5 \text{ g/dl}$ . <sup>(29)</sup>
- **Remisión parcial.** Se consideró como remisión parcial si cumplía cualquiera de los siguientes criterios:
    - Una excreción de proteínas en recolección de orina de 24 horas de  $0.1 - 1 \text{ g/m}^2/\text{día}$ . <sup>(29)</sup>
    - UPCr =  $0.2 - 2 \text{ mg/mg}$ . <sup>(29)</sup>
    - Tira reactiva de  $1 +$ . <sup>(29)</sup>
  - **Sin remisión.** Se consideró como sin remisión si cumplía cualquiera de los siguientes criterios:
    - Excreción de proteínas en orina de 24 horas  $> 1 \text{ g/m}^2$  por día. <sup>(29)</sup>
    - UPCr  $> 2 \text{ mg/mg}$ . <sup>(29)</sup>
    - Tira reactiva  $> 1 +$ . <sup>(29)</sup>

Se valoró la respuesta al tratamiento de acuerdo al tipo de SN, esquema de tratamiento y lesión histopatológica.

Nota: Para conocer la respuesta al tratamiento se hizo una revisión de los estudios de laboratorio para determinar la remisión de la proteinuria (que es la respuesta esperada al tratamiento). Se valoraron los estudios realizados después de haber completado a parte del tratamiento con esteroide, al menos un segundo esquema de tratamiento. En el caso de que el paciente se encontrará durante el tratamiento con un nuevo fármaco, se tomó en cuenta el último esquema de manejo que haya sido completado y el estudio de laboratorio posterior al mismo.

## Variables intervinientes

- **Tratamiento farmacológico.** Es el tipo de fármacos utilizados para el tratamiento del SNCR o corticodependiente.

Al momento de la revisión del expediente, el paciente ya debió haber completado a parte del tratamiento con esteroide al menos un segundo esquema de tratamiento. Se tomó como esquema de tratamiento, éste último esquema. En el caso de que el paciente se encontrará durante el tratamiento con un nuevo fármaco, se tomó en cuenta el tratamiento completo previo.

Los puntos de corte para cada grupo de fármacos fueron los siguientes:

- **Terapia alquilante:** CFM, bolo mensual a 500 mg/m<sup>2</sup>sc; haber completado 6 dosis.
- **ICN:** Haber completado 6 meses con tratamiento.
- **Antiproliferativos:** MMF, completar 6 meses de tratamiento. Dosis calculada 600 mg/m<sup>2</sup>/día en dos dosis.
- **Anticuerpo monoclonal:** Rituximab, bolo mensual a 375 mg/m<sup>2</sup>sc. haber completado 3 dosis.

Esta variable fue operacionalizada por grupos de fármacos y por esquemas de tratamiento.

- Por grupos de fármacos. Alquilantes (CFM), ICN (ciclosporina y tacrólimus), antiproliferativos (mofetil de micofenolato) y anticuerpos monoclonales (rituximab).
- Por posibles esquemas de tratamiento.
- **Edad de inicio de SN.** Años cumplidos al momento del diagnóstico de SN.
- **Edad el momento de la biopsia renal.** Edad al momento de realizar la biopsia renal.

- **Sexo.** Con base a los caracteres sexuales del paciente fue operacionalizada como masculino y femenino.
- **Grupo etario.** Es aquel grupo determinado por la edad y la pertenencia a una etapa específica del ciclo vital humano. Se clasificó de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Como recién nacido, lactante, preescolar, escolar, adolescente.
- **Lesión histopatológica:** Características específicas que se relacionan una enfermedad con un tejido orgánico. Determinado a través del estudio de histológico por biopsia renal. Se revisó únicamente el resultado en el expediente.
- **Tipo de SN:** se definió como **SNCR** aquel en el que existió persistencia de proteinuria después de 4 semanas de terapia oral con esteroide (prednisona a 60 mg/m<sup>2</sup> por día); definiéndose **SNCD** cuando el paciente presento 2 recaídas consecutivas al disminuir la dosis de prednisona o durante los primeros 15 días después de la suspensión

## 13.12 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

● OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.					
VARIABLE DE RESULTADO					
VARIABLE	NATURALEZA	DEFINICIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN	PRUEBAS ESTADÍSTICAS	INDICADOR
RESPUESTA AL TRATAMIENTO (REMISIÓN DE PROTEINURIA)	CUALITATIVA	La respuesta al tratamiento fue determinada por la remisión de la proteinuria. Considerando 1) <b>remisión total</b> : la disminución de la proteinuria por debajo de 4 mg/m <sup>2</sup> /hr en una recolección de orina de 24 horas. Ó Proteinuria <+ en una muestra única por tira reactiva. Ó cociente proteinuria/creatinuria en muestra única < 0.2. Ó Ausencia de proteinuria con una albumina sérica > 3.5 g/dl.2) <b>remisión parcial</b> : Una excreción de proteínas en recolección de orina de 24 horas de 0.1 – 1 g/m <sup>2</sup> /día. Ó UPCr= 0.2 – 2 mg/mg. Ó Tira reactiva de 1 +. Ó Albumina sérica de > 3 g/dl. 3) <b>sin remisión</b> . Excreción de proteínas en orina de 24 horas > a 1 g/m <sup>2</sup> por día. Ó UPCr> 2 mg/mg. Ó Tira reactiva > 1 +.	NOMINAL	PORCENTAJE FRECUENCIA PROPORCIÓN	1. REMISIÓN TOTAL 2. REMISIÓN PARCIAL 3. SIN REMISIÓN
RESPUESTA AL TRATAMIENTO (DE ACUERDO AL TIPO DE SN)	CUALITATIVA	Fue la respuesta al tratamiento ( <b>remisión total, remisión parcial sinremisión</b> ) de acuerdo al tipo de SN (SNCR y SNCD)	NOMINAL	PORCENTAJE FRECUENCIA PROPORCIÓN	1. REMISIÓN TOTAL 2. REMISIÓN PARCIAL 3. SIN REMISIÓN
RESPUESTA AL TRATAMIENTO (DE ACUERDO AL ESQUEMA DE TRATAMIENTO)	CUALITATIVA	Fue la respuesta al tratamiento ( <b>remisión total, remisión parcial o sinremisión</b> ) de acuerdo al esquema de tratamiento.	NOMINAL	PORCENTAJE FRECUENCIA PROPORCIÓN	1. REMISIÓN TOTAL 2. REMISIÓN PARCIAL 3. SIN REMISIÓN
RESPUESTA AL TRATAMIENTO (DE ACUERDO A LA LESIÓN HISTOPATOLÓGICA)	CUALITATIVA	Fue la respuesta al tratamiento ( <b>remisión total, remisión parcial o sinremisión</b> ) de acuerdo a la lesión histopatológica diagnosticada por biopsia.	NOMINAL	PORCENTAJE FRECUENCIA PROPORCIÓN	1. REMISIÓN TOTAL 2. REMISIÓN PARCIAL 3. SIN REMISIÓN

## VARIABLES INTERVINIENTES

<b>TRATAMIENTO FARMACOLOGICO (POR GRUPO)</b>	CUALITATIVA	Es el grupo de fármacos utilizados para el tratamiento del SN corticorresistente o corticodependiente.	Nominal	PORCENTAJE FRECUENCIA PROPORCIÓN	1.ALQUILANTE 2. ICN 3.ANTIPROLIFERATIVO 4. ANTICUERPO MONOCLONAL
<b>TRATAMIENTO FARMACOLOGICO (POR ESQUEMA)</b>	CUALITATIVA	Es el esquema de tratamiento utilizado para el tratamiento del SN corticorresistente o corticodependiente.	Nominal	PORCENTAJE FRECUENCIA PROPORCIÓN	1. ESTEROIDE /ALQUILANTE 2. ESTEROIDE /ALQUILANTE/ ICN 3. ESTEROIDE /ALQUILANTE/ ICN /ANTIPROLIFERATIVO 4. ESTEROIDE /ALQUILANTE/ ANTICUERPO MONOCLONAL 5. ESTEROIDE /ALQUILANTE/ ANTIPROLIFERATIVO 6. ESTEROIDE/ ICN
<b>EDAD DE INICIO DEL SN</b>	CUANTITATIVA	Edad al momento del diagnóstico de SN.	CONTINUA	MEDIA DESVIACIÓN ESTANDAR*	AÑOS
<b>EDAD AL MOMENTO DE LA BIOPSIA RENAL</b>	CUANTITATIVA	Edad al momento de la biopsia renal.	CONTINUA	MEDIA DESVIACIÓN ESTANDAR*	AÑOS
<b>SEXO</b>	CUALITATIVA	Con base en los caracteres sexuales del paciente.	NOMINAL	PORCENTAJE FRECUENCIA PROPORCIÓN	1.FEMENINO 2.MASCULINO
<b>GRUPO ETARIO</b>	CUALITATIVA	Es aquel grupo determinado por la edad y la pertenencia a una etapa específica del ciclo vital humano. Se clasificó de acuerdo a la clasificación de la OMS	ORDINAL	PORCENTAJE FRECUENCIA PROPORCIÓN	1. RECIEN NACIDO 2. LACTANTE 3. PREESCOLAR 4. ESCOLAR 5. ADOLESCENTE
<b>LESIÓN HISTOPATOLÓGICA</b>	CUALITATIVA	Características específicas que se relacionan una enfermedad con un tejido orgánico. Determinado a	NOMINAL	PORCENTAJE FRECUENCIA	1. CAMBIOS MÍNIMOS 2. GEFyS

		través del estudio de histológico de biopsia renal.		PROPORCIÓN	3.GLOMERULONEFRITIS MEMBRANO PROLIFERATIVA 4.GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA 5.PROLIFERACIÓN MESANGIAL 6. MIXTA
<b>TIPO DE SN</b>	CUALITATIVA	Se definió como <b>SNCR</b> aquel en el que existió persistencia de proteinuria después de 4 semanas de terapia oral con esteroide (prednisona a 60 mg/m2 por día); definiéndose como <b>SNCD</b> cuando el paciente presentó 2 recaídas consecutivas al disminuir la prednisona o durante los primeros 15 días después de la suspensión.	NOMINAL	PORCENTAJE FRECUENCIA PROPORCIÓN	1.SNCR 2.SNCD

- O MEDIANAS, MÍNIMOS Y MÁXIMOS EN CASO DE DISTRIBUCIÓN NO NORMAL

## **13.13 CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **13.13.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- a) Pacientes con diagnóstico de SNCR o SNCD de acuerdo a los criterios internacionales; con edad comprendida entre los 0 y los 15 años 11 meses, atendidos en el servicio de nefrología del HP del CMNO, en un periodo comprendido desde enero de 2015 a diciembre de 2016.
- b) Que, al momento de la revisión contaran con diagnóstico histopatológico por biopsia renal y hayan completado por lo menos un esquema de tratamiento alternativo, diferente al esteroide. En el caso de la CFM, que haya completado la administración de 6 bolos mensuales. En el caso de la ciclosporina y tacrolimus, que tenga por lo menos 6 meses de estarlo tomando. En el caso de MMF 6 meses de tratamiento y en el caso de anticuerpo monoclonal haber completado 3 dosis.
- c) Contar con estudios de laboratorio completos después de completar los esquemas de tratamiento analizados, para poder realizar el registro de datos.

### **13.13.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- a) Pacientes con expedientes incompletos.
- b) SN Secundario.
- c) Que no hayan completado al menos un esquema de tratamiento a parte del esquema de esteroide al momento de la revisión del expediente.

### **13.13.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

- a) Hoja de recolección de datos incompleta.

## **13.14 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

- Las características de distribución de las variables cuantitativas se realizaron

través de la prueba de Kolmogorov Smirnov, obteniéndose una distribución no simétrica de la muestra con una  $p < 0.05$

- Para el análisis descriptivo de las variables cualitativas se utilizarán frecuencias, proporciones y porcentajes.
- Para el análisis descriptivo de variables cuantitativas se utilizaron, medianas, rangos, mínimos y máximo.
- La información se vació en una base de datos electrónica y los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS versión 20.0.
- Se consideró un valor significativo de  $p < 0.05$ .

## 14. ASPECTOS ÉTICOS

El presente protocolo se ajusto a lo establecido en los principios internacionales de investigación en seres humanos de la declaración de Helsinki. El protocolo fue sometido a revisión por el comité de investigación y ética No, 1302 de la UMAE, HP del CMNO. con el registro número R-2017-1302-8.

El trabajo de investigación se sujetó a la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud, en relación a aspectos éticos de investigación en seres humanos, apegándose a los artículos, 13, 14, 16, 17, 18 y 23 entre otros. Dicha investigación, de acuerdo al artículo 17 de esta Ley, fue considerada como tipo, investigación sin riesgo. La presente investigación no requirió de consentimiento bajo información debido a que no se tuvo interacción directa con los pacientes o con sus familiares. La información se obtuvo de expedientes.

Dentro de las consideraciones éticas se respetó la confidencialidad. Respecto a este punto podemos dar las especificaciones siguientes:

- **Confidencialidad.** Los datos obtenidos de cada uno de las participantes, se utilizaron única y exclusivamente para la realización de la presente investigación, asegurando que los pacientes no pudieran ser identificados en las presentaciones o publicaciones que derivarán del estudio y que los datos respecto a su privacidad fueron tratados en una forma confidencial.

## **15.ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN**

### **15.1 RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD**

#### **15.1.1 HUMANOS.**

Se contó con la participación del investigador principal y asociados con experiencia en la realización de protocolos, tesis y en la recolección de información. Se contó con un tesista, que es un médico residente en formación en el curso de especialización en nefrología pediátrica, quien se encargó conjuntamente con el resto del equipo, de la recolección de información.

#### **15.1.2 MATERIALES.**

Se tuvo acceso a las instalaciones del HP del CMNO del IMSS, un centro de documentación en salud, acceso a equipo de cómputo y acceso a base de datos para la descarga de artículos con información útil para la investigación, Se utilizó equipo de cómputo personal, dispositivos *Universal Serial Bus (USB)*, impresoras, copias de hojas de recolección, lapiceros, lápices, hojas tamaño carta, borradores. Programas estadísticos para análisis de información.

#### **15.1.3 FINANCIAMIENTO**

Los gastos derivados de la presente investigación, quedaron a cargo del investigador principal, asociado y tesista. Los gastos necesarios para la elaboración del manuscrito de tesis derivado de la investigación, quedaron a cargo del investigador principal, asociados y el alumno.

#### **15.1.4 FACTIBILIDAD.**

El presente proyecto de investigación tuvo una factibilidad alta, debido a que el servicio de Nefrología del HP del CMNO, es un centro de concentración del país que atiende a los pacientes con SN que presentan corticorresistencia y corticodependencia de la zona occidente del país.

## 16. RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 53 pacientes pediátricos con diagnóstico de SNCR y SNCD atendidos en el HP del CMNO, durante el periodo de enero del 2015 a diciembre 2016.

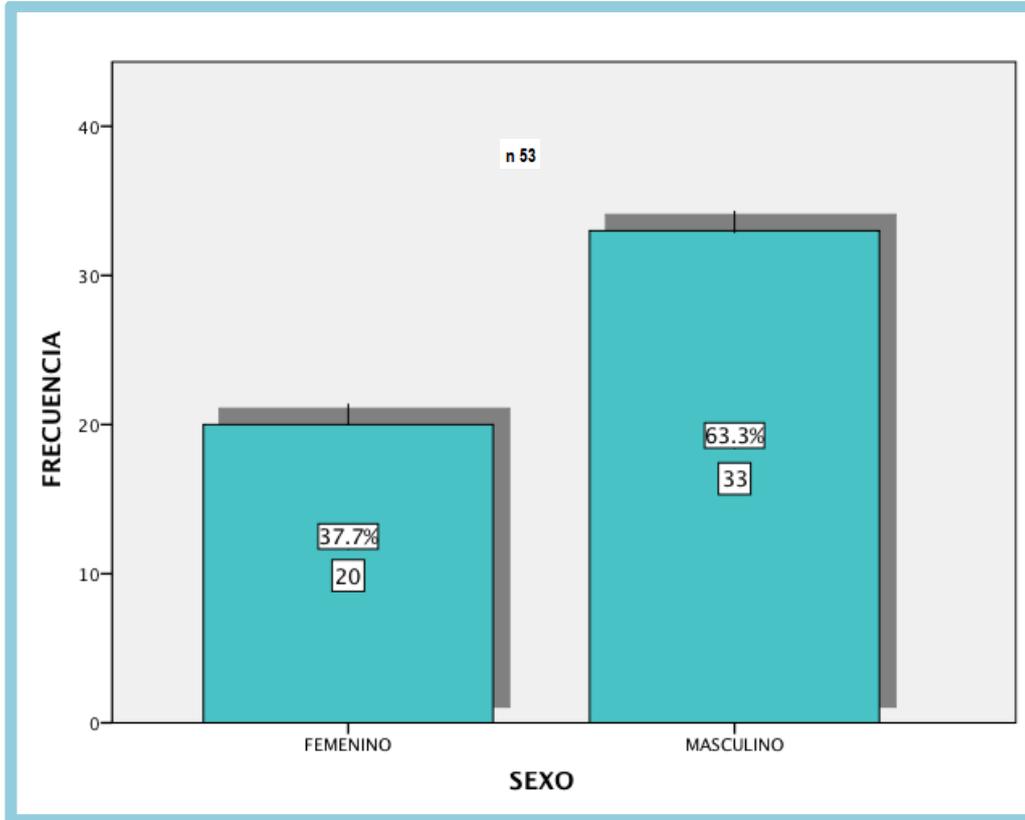
En las siguientes gráficas y tablas se describen las características demográficas del grupo estudiado. Se realizó prueba de Kolmogorov Smirnov para test de normalidad, obteniéndose  $p < 0.05$  para edad al momento del diagnóstico por lo cual se utilizaron medianas, mínimos, máximos y rangos para la edad al momento del diagnóstico y edad al momento de la biopsia. **TABLA 1**

**TABLA 1. VARIABLES NUMÉRICAS**

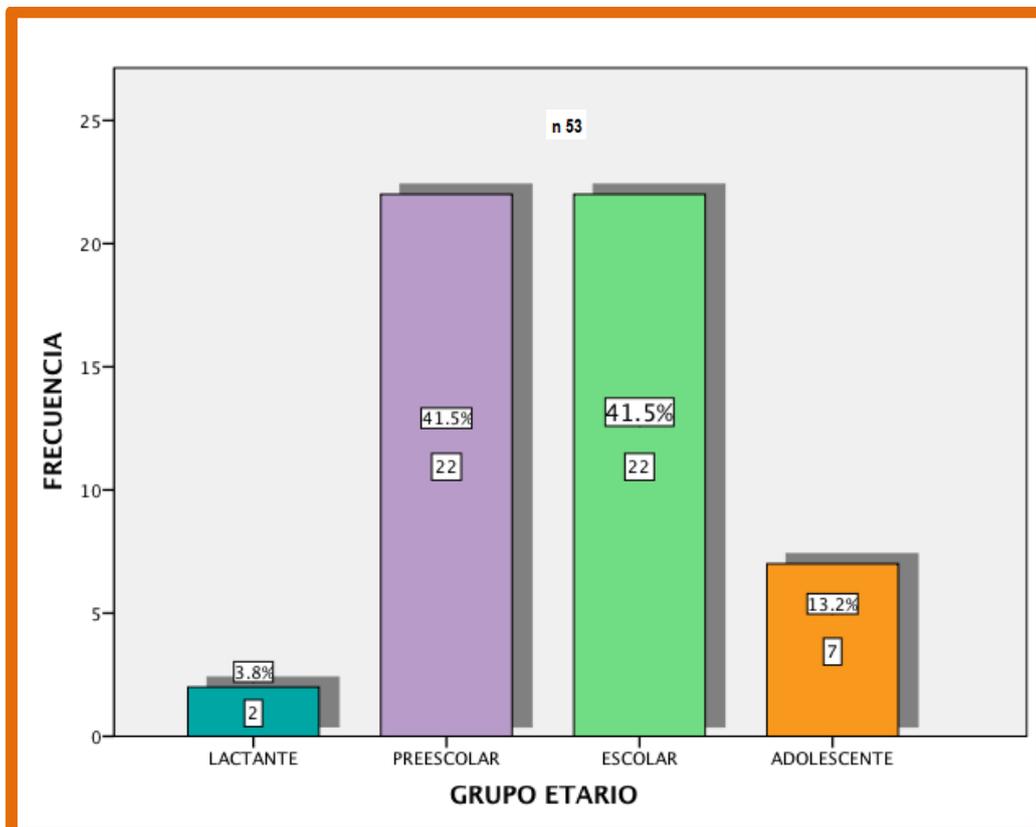
<b>VARIABLE</b>	<b>EDAD AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE SN EN AÑOS</b>	<b>EDAD AL MOMENTO DE LA BIOPSIA RENAL EN AÑOS</b>
<b>MEDIANA</b>	4	6
<b>MÍNIMO</b>	0.08	0.08
<b>MÁXIMO</b>	15	15
<b>RANGO</b>	14.92	14.92

En cuanto a las frecuencias y porcentajes de las variables cualitativas (sexo, grupo etario, tipo de SN, lesión histopatológica, tratamiento farmacológico). Se observó un predominio del sexo masculino en 33 pacientes (62.3%). En cuanto el grupo etario se observó un predominio en preescolares y en escolares, con 22 pacientes (41.5%) en ambos grupos. Se observó un predominio de síndrome nefrótico corticorresistente en 36 pacientes (67.92%), la lesión histológica más frecuente fue GEFyS 19 pacientes (35.8%) y el esquema de tratamiento con esteroide más alquilantes fue el más utilizado en 38 pacientes (71.1%). **GRAFICA 2, 3, 4, 5, 6.**

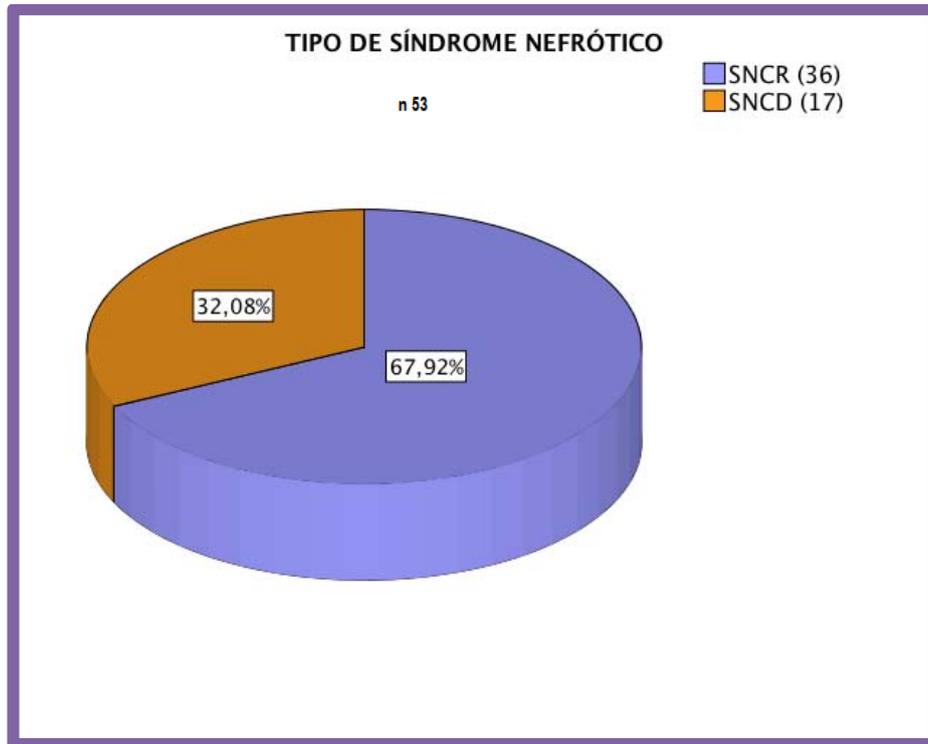
**GRAFICA 2. SEXO DE PACIENTE**



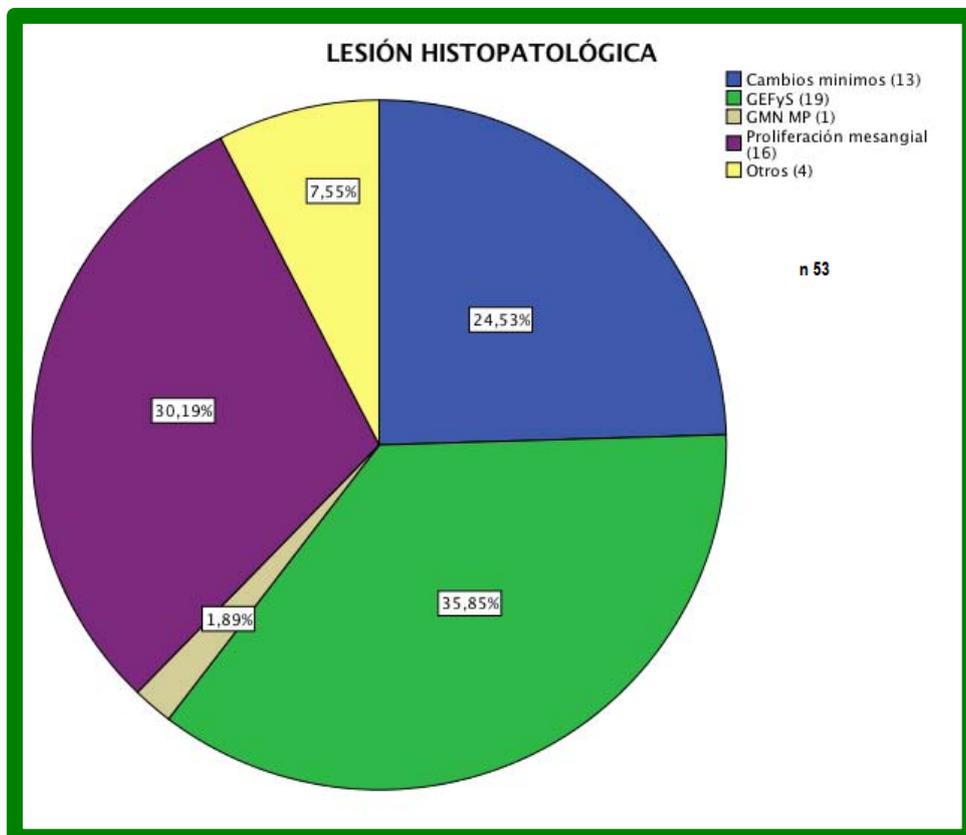
**GRAFICA 3. GRUPO ETARIO**



**GRAFICA 4. TIPO DE SÍNDROME NEFRÓTICO**



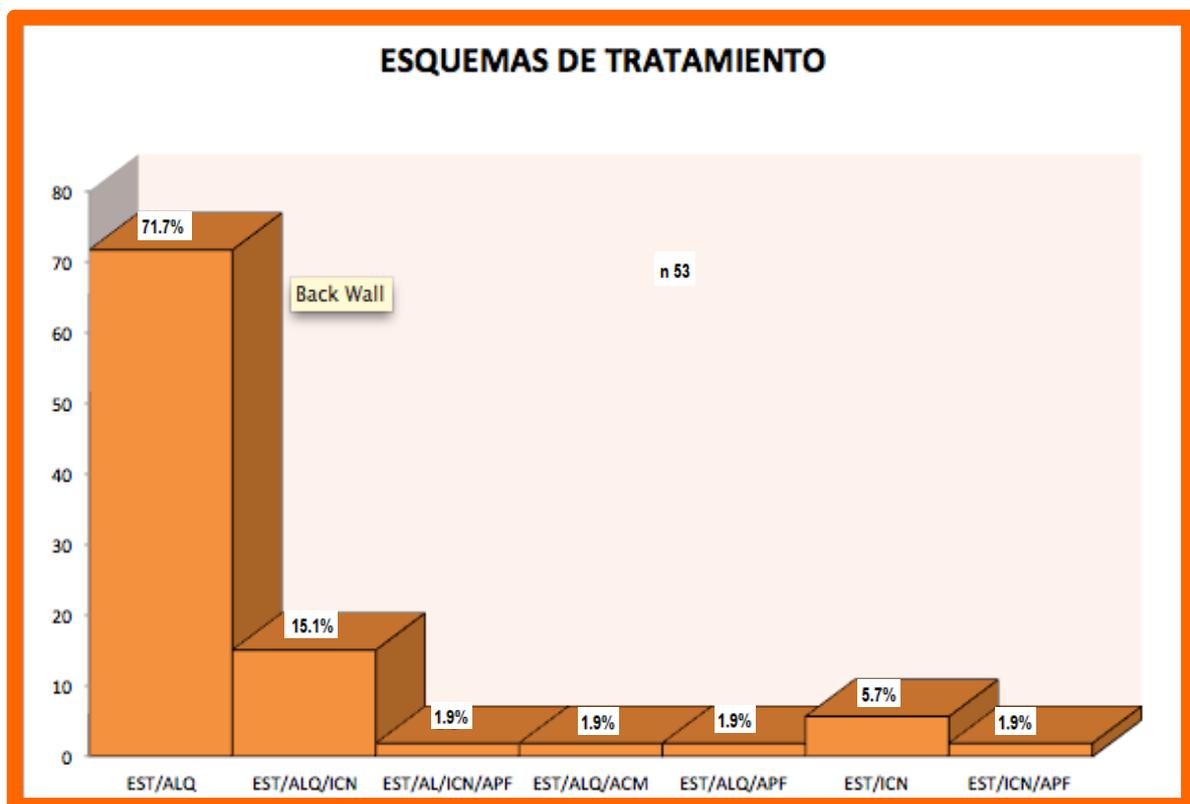
**GRAFICA 5. LESIÓN HISTOPATOLÓGICA**



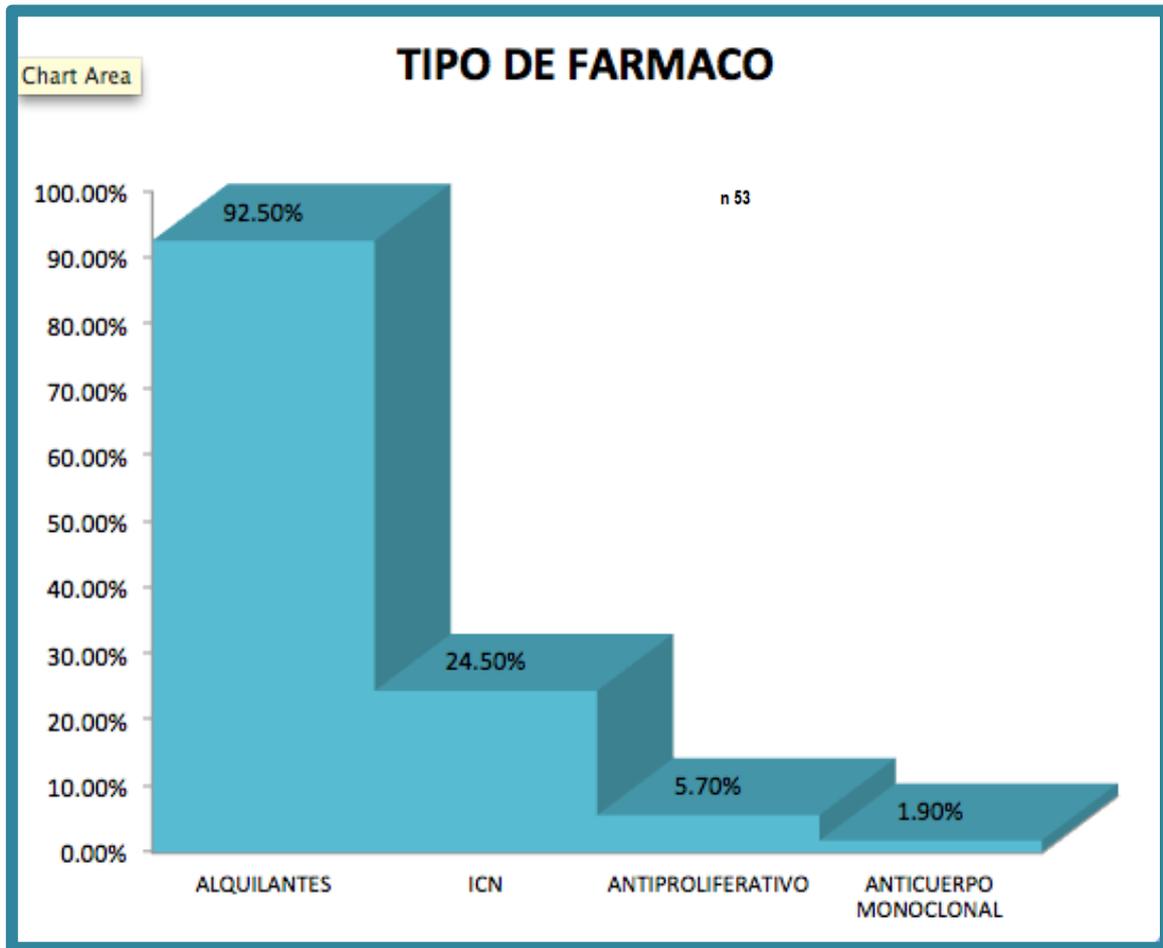
Se contabilizaron los diferentes esquemas de tratamiento utilizados en pacientes con SNCR y SNCD. Es importante señalar que los esquemas de tratamiento se realizan de manera escalonada, el último medicamento descrito en línea es el vigente al momento del estudio y no se administraron todos al mismo tiempo, la continuación o suspensión de los medicamentos quedarán sujetos a los lineamientos descritos en los criterios de inclusión.

En la gráfica 6, se realiza la descripción de los diferentes esquemas de tratamiento, De los 7 diferentes esquemas, el uso de alquilante al no presentar respuesta al tratamiento esteroideo fue el esquema utilizado con mayor frecuencia en un 71.7%. Asimismo, el alquilante fue el medicamento más recurrido como se muestra en la gráfica 7.

**GRAFICA 6. ESQUEMA DE TRATAMIENTO**



GRAFICA 7. MEDICAMENTOS UTILIZADOS



Se muestra la gráfica con el porcentaje y frecuencia individual de cada medicamento.

En la tabla 2 y 3 se describe el tipo de respuesta según esquema terapéutico, además se describe la respuesta de acuerdo al tipo de lesión histopatológica. El SNCD mostró el mayor porcentaje de remisión total y el SNCR el que mayor porcentaje de pacientes que no respondieron al tratamiento aplicado, aunque al calcular el RR no presenta un intervalo de confianza fue confiable (RR= 1.36 IC 95% 0.623 – 2.972). **TABLAS 2 y 3.**

**TABLA 2. CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES DE ACUERDO A LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO**

Características	Total	Remisión total	Remisión parcial	Sin remisión
<b>Pacientes</b>	53	18(34)	10(19.8)	25(47.2)
<b>Sexo</b>				
1. Masculino	33(62.3)	14(42.4)	15(15.2)	14(42.4)
2. Femenino	20(37.7)	4(20)	5(25)	11(55)
<b>Edad en años</b>				
1. Edad al diagnóstico	4(0.08-15)			
2. Edad a la biopsia renal	4(0.08-15)			
<b>Lesión histopatológica</b>				
1. Cambios mínimos	13(24.5)	7 (53.8)	2(15.4)	4(30.8)
2. GEFyS	19(35.8)	5(26.3)	5 (26.3)	9(47.4)
3. GMN MP	1(1.9)	0 (0)	0(0)	1(100)
4. Proliferación mesangial	16(30.2)	6(37.5)	2(12.5)	8(50)
5. Otros	4(7.5)	0 (0)	1(25)	3(75)
<b>Tipo de síndrome nefrótico</b>				
1. SNCR	36(67.9)	11 (30.6)	5 (13.9)	20 (55.6)
2. SNCD	17(32.1)	7 (41.2)	5 (29.4)	5 (29.4)
<b>Esquema de tratamiento</b>				
1. EST-ALQ	38(71.7)	14 (36.8)	8(21.1)	16(42.1)
2. EST-ALQ-ICN	8(15.1)	3(37.5)	0(0)	5(62.5)
3. EST-ALQ-ICN-APF	1(1.9)	0 (0)	0(0)	1(100)
4. EST-ALQ-ACM	1(1.9)	0 (0)	0(0)	1(100)
5. EST-ALQ-APF	1(1.9)	0 (0)	0(0)	1(100)
6. EST-ICN	3(5.7)	1(33.3)	1(33.3)	1(33.3)
7. EST-ICN-APF	1(1.9)	0 (0)	1(100)	0(0)

Las variables categoricas fueron reportadas como frecuencias y porcentajes. Las variables numericas fueron reportadas en medianas, mínimos y máximos. SNCR, síndrome nefrótico corticorresistente; SNCD, síndrome nefrótico corticodependiente; CM, cambios mínimos; GEFyS, glomeruloesclerosisfocal y segmentaria; GMN MP, glomerulonefritismembranoproliferativa; PM, proliferación mesangial; ICN, inhibidor de calcineurina; ALQ, alquilante; EST, esteroide; APF, altiproliferativo; ACM, anticuerpo monoclonal. El último medicamento en la lista de los esquemas es el que se mantuvo vigente, nunca se combinaron mas de 2 farmacos. Solo en el paciente corticodependiente se administró una dosis mínima de esteroide de mantenimiento ajustada.

Las observaciones anteriores nos llevaron a determinar dentro de los grupos CR y CD, cuál es la lesión histológica más frecuente (Tabla 3).

<b>TABLA 3. CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES DE ACUERDO A LA LESIÓN HISTOPALÓGICA</b>							
<b>Características</b>	<b>Total</b>	<b>CM</b>	<b>GEFyS</b>	<b>PM</b>	<b>GMN MP</b>	<b>Mixta</b>	<b>Otros</b>
<b>Pacientes</b>	53						
<b>Sexo</b>							
1. Masculino	33(62.3)	10(30.3)	12(36.4)	9(27.3)	1(3)		1(3)
2. Femenino	20(37.7)	3(15)	7(35)	7(35)	0(0)		3(15)
<b>Edad en años</b>							
1. Edad diagnóstico	4(0.08-15)						
2. Edad a la biopsia	4(0.08-15)						
<b>Tipo de síndrome nefrótico</b>							
1. SNCR	36(67.9)	7(19.4)	13(36.1)	11(30.6)	1(2.8)		4(11.1)
2. SNCD	17(32.1)	6(35.3)	6(35.3)	5(29.4)	0(0)		0(0)
<b>Esquema de tratamiento</b>							
1. EST-ALQ	38(71.7)	10(26.3)	12(31.6)	12(31.6)	1(2.6)		3(7.9)
2. EST-ALQ-ICN	8(15.1)	1(12.5)	4(50)	3(37.5)	0		0
3. EST-ALQ-ICN-APF	1(1.9)	0	0	1(100)	0		0
4. EST-ALQ-ACM	1(1.9)	0	1(100)	0	0		0
5. EST-ALQ-APF	1(1.9)	0	1(100)	0	0		0
6. EST-ICN	3(5.7)	1(33.3)	1(33.3)	0	0		1(33.3)
7. EST-ICN-APF	1(1.9)	1(100)	0	0	0		0

Las variables categoricas fueron reportadas como frecuencias y porcentajes. Las variables numericas fueron reportadas en medianas, mínimos y máximos. SNCR, síndrome nefrótico corticorresistente; SNCD, síndrome nefrótico corticodependiente; CM, cambios mínimos; GEFyS, glomeruloesclerosisfocal y segmentaria; GMN MP, glomerulonefritismembranoproliferativa; PM, proliferación mesangial; ICN, inhibidor de calcineurina; ALQ, alquilante; EST, esteroide; APF, altiproliferativo; ACM anticuerpo monoclonal. El último medicamento en la lista de los esquemas es el que se mantuvo vigente, nunca se combinaron mas de 2 farmacos. Solo en el paciente corticodependiente se administró una dosis minima de esteroide de mantenimiento ajustada a su peso en combinación con el último fármaco descrito en el esquema. Manteniendose bajo los lineamientos descritos en los criterios de inclusión.

En la siguiente tabla se presenta la respuesta al tratamiento en los pacientes con SN, de acuerdo a la lesión histopatológica (Tabla 4). Se observa que los pacientes con lesión de cambios mínimos fueron los que tuvieron mayor porcentaje de remisión, seguida de la proliferación mesangial. La lesión con menor porcentaje de pacientes en remisión total fue la GEFyS, aunque también se aprecia que en los pacientes sin remisión se presentan todo tipo de lesiones.

<b>TABLA 4. RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON SN DE ACUERDO A LA LESIÓN HISTOPATOLÓGICA</b>						
<b>Característica</b>	<b>Total</b>	<b>CM</b>	<b>GEFyS</b>	<b>PM</b>	<b>GMN MP</b>	<b>Otros</b>
<b>Respuesta al tratamiento</b>						
1. Remisión total	18(34)	7(38.9)	5(27.8)	6(33.3)	0(0)	0(0)
2. Remisión parcial	10(19.8)	2(20)	5(50)	2(20)	0(0)	1(10)
3. Sin remisión	25(47.2)	4(16)	9(36)	8(32)	1(4)	3(12)

Se reportan frecuencias y porcentajes. CM, cambios mínimos; GEFyS, glomeruloesclerosisfocal y segmentaria; GMN MP, glomerulonefritismembranoproliferativa; PM, proliferación mesangial.

## 17. DISCUSIÓN

En nuestro estudio de investigación se encontró un predominio de pacientes con SNCR (67.9%); mientras que en algunos estudios de investigación como el estudio NEPTUNE (Nephrotic Syndrome Study Network), se reporta un predominio de SNCD (73%).<sup>(36)</sup> En el estudio realizado por Gülfem y colaboradores sobre el pronóstico del síndrome nefrótico idiopático en niños presentó reportes similares a nuestro estudio con una prevalencia de SNCR de 89% de los casos.<sup>(37)</sup> Esta diferencia en la distribución del síndrome nefrótico puede ser debida a que nuestro estudio evalúa solo pacientes en edad pediátrica, al igual que el estudio que presenta resultados similares al nuestro; mientras que el NEPTUNE evalúa pacientes adultos y pediátricos.

En el estudio NEPTUNE, se reportó una remisión de la proteinuria en pacientes con SNCR y SNCD de 75% y una persistencia de la proteinuria de 25%;<sup>(36)</sup> mientras que en el presente estudio encontramos una remisión de la proteinuria del 34%, remisión parcial de la proteinuria 19.8% y sin remisión 47.2%.

Los pacientes con SNCR presentaron una remisión de la proteinuria de 30.6%, remisión parcial de la proteinuria 13.9% y sin remisión 55.6%; los pacientes con SNCD demostraron una remisión de la proteinuria de 41.2%, remisión parcial 29.4% y sin remisión en un 29.4%. En el estudio NEPTUNE el SNCR presenta una remisión de la proteinuria de 73% y persistencia de proteinuria 27%; mientras que los pacientes con SNCD tienen una remisión de la proteinuria 76% y persistencia de proteinuria 24%.<sup>(36)</sup> Esta diferencia en la respuesta al tratamiento, puede ser debida a las características sociodemográficas de los pacientes. Nuestra población hispana es probablemente un factor que puede determinar la respuesta al tratamiento. La mayoría de los estudios internacionales son en raza blanca, asiática o negra; en literatura internacional se demuestra que la raza blanca tiene una remisión de la proteinuria de 41% y persistencia de la proteinuria de 58%, dato que coincide con esta diferencia en la respuesta al tratamiento observada entre ambos estudios.

En cuanto a la distribución de las lesiones histopatológicas en pacientes con SNCR y SNCD, se describió una prevalencia de cambios mínimos de 73.3%, GEFyS 16.6%, otras glomerulopatías 8.3%, nefropatía membranosa 1.6%;<sup>(36)</sup> dato que no coincide con nuestro estudio donde la lesión histopatológica más frecuente fue GEFyS (35.8%), seguida por proliferación mesangial (30.2%), cambios mínimos (24.5%) y otras lesiones (9.4%). Dicha diferencia puede deberse a las características sociodemográficas de la muestra, ya que el estudio referido fue realizado en pacientes adultos y población pediátrica. Por otro lado, el estudio realizado por Gülfem y colaboradores en pacientes pediátricos con SNCR y SNCD, presentó al igual que nuestro estudio un predominio de GEFyS 64.9%, seguida por proliferación mesangial (21%) y cambios mínimos (12%).<sup>(37)</sup>

Los pacientes con SNCR y SNCD con GEFyS presentaron una remisión de la proteinuria en un 26.3%, remisión parcial 26.3% y sin remisión en un 47.9%; cuando la lesión histopatológica fue proliferación mesangial hubo una remisión de proteinuria en 37.5%, remisión parcial 12.5% y sin remisión en un 50%; en el caso de cambios mínimos se presentó una remisión total en 53.8%, remisión parcial 15.4% y sin remisión en un 30.8%; El estudio NEPTUNE, realizado en pacientes pediátricos y adultos con síndrome nefrótico, describió la respuesta al tratamiento de acuerdo a la lesión histopatológica mostrando una remisión de la proteinuria en GEFyS de 34% y persistencia de la proteinuria 66%; cambios mínimos con una remisión de 73% y persistencia de proteinuria 27%; lesión membranoproliferativa 54% de remisión y 46% persistencia a la proteinuria.<sup>(36)</sup> De acuerdo a lo referido previamente, se puede observar una mejor respuesta al tratamiento en pacientes con cambios mínimos; mientras que la lesión con menor porcentaje de remisión en ambos estudios fue la GEFyS.

El esquema de tratamiento más frecuente fue el esteroide-almilante en 71.7%, seguido por esteroide-almilante-inhibidor de calcineurina en un 15.1%, esteroide-inhibidor de calcineurina 5.7%; siendo el resto de los esquemas el 7.5%. Los pacientes con esteroide-almilante presentaron una remisión de la proteinuria en un

36.8%; esteroide-alquilante-inhibidor de calcineurina remisión de proteinuria 37.5%; esteroide-inhibidor de calcineurina remisión total en 33.3%.

El presente estudio se trata de un estudio de tipo transversal, lo cual puede ser una debilidad encontrada en el mismo. En nuestro estudio de investigación se hizo un censo de los pacientes atendidos en un periodo de 2 años, completando una muestra de 53 pacientes; se sugiere en estudios posteriores ampliar el periodo de estudio a 5 o 10 años, donde la muestra sea mayor y aún más representativa. Pero además otra de las debilidades es que en nuestra población únicamente se tomaron pacientes con resultado de biopsia, sin incluir a los pacientes corticosensibles.

## 18. CONCLUSIONES

1. La remisión total de la proteinuria en el grupo completo se presentó en un 34%. Lo cual convierte los grupos corticorresistentes y corticodependiente en pacientes de riesgo para la presentación de daño renal crónico; La disminución de la proteinuria conlleva a un mejor pronóstico por lo cual el uso de terapias dirigidas para disminuir la velocidad del daño es fundamental.

2. En el SNCR hubo remisión total del 30.6% y en SNCD del 41.2%. El SNCD mostró el mayor porcentaje de remisión total y el SNCR el que mayor porcentaje de pacientes que no respondieron al tratamiento, lo que conlleva a buscar nuevas etiologías como lo son las alteraciones ultraestructurales de proteínas que conforman la barrera de filtración en la hendidura diafrágmatica.

3. La GEFyS se observó remisión total del 26.3%, en proliferación mesangial de 37.5% y en cambios mínimos de 53.8%. Como podemos observar, los pacientes con lesión de cambios mínimos fueron los que tuvieron mayor porcentaje de remisión, seguida de la proliferación mesangial. La lesión con menor porcentaje de pacientes en remisión total fue la GEFyS. El tipo de lesión histológica tiene una implicación directa con la respuesta al tratamiento.

4. En general el esquema de esteroide-alquilante mostró una remisión total del 36.8%, el tratamiento de esteroide-alquilante-inhibidor de calcineurina 37.5% y en caso del esteroide-inhibidor de calcineurina 33.3%. Con porcentajes de remisión similares el esquema esteroide-alquilante y esteroide inhibidor de calcineurina se convierten en la primera línea de tratamiento en el paciente con corticorresistencia y corticodependencia.

5. En futuros estudios será conveniente incluir a toda la población con afección de síndrome nefrótico como son los pacientes corticosensibles, corticorresistentes con corticodependientes.

## 19. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Davin JC, Rutjes NW. Nephrotic Syndrome in Children: From Bench to Treatment. *Int J Nephrol*. 2011;304-372.
2. Rheault M, Michelle N. Nephrotic Syndrome: Updates and Approaches to Treatment. *Current Treatment Options in Pediatrics*. 2016; 2 (2) 94 – 103.
3. Prince TA. Nephrotic Syndrome. St. Luke's University Health Network. 2015; (2) 36.
4. Trnka P, Megan W, William R. A retrospective review of telehealth services for children referred to a paediatric nephrologist. *BMC Nephrology*. 2015; 16(1)125.
5. Penna ||, Neves PDMDM, Cobô EDC, Silva MV, Castellano LR, Corrêa RRM, et al. An overview of molecular mechanism of nephrotic syndrome. *Int J Nephrol*. 2012; 2012. 937623.
6. Álvarez DS. Complicaciones agudas del síndrome nefrótico, Hospital Pediátrico Docente "William Soler", Ciudad de La Habana. *Rev cubana Pediatr* 1999; 71(4):245-53.
7. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento del síndrome nefrótico primario en niños. *Guía de práctica clínica IMSS. Diagnóstico y tratamiento del síndrome nefrótico primario en niños*. Evidencias y Recomendaciones Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-271-132013. 2013. [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/imss\\_271\\_13\\_sx\\_nefroticoprimaryenninos/imss\\_271\\_13\\_sxnefroticoprimaryen\\_ninosger.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/imss_271_13_sx_nefroticoprimaryenninos/imss_271_13_sxnefroticoprimaryen_ninosger.pdf) (último acceso 19.06.16)
8. Araya C, Diaz L, Wasserfall C. T regulatory cell function in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; September; 24(9): 1691–1698.
9. Cil O, Besbas N, Duzova AR. Topaloglu et al. Genetic abnormalities and prognosis in patients with congenital and infantile nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrology*. 2015; 30 (8) 1279 – 1287.
10. Chernin G, Heeringa S, Vega-Warner V. Adequate use of allele frequencies in Hispanics—a problem elucidated in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrolgy*. 2010 Feb; 25 (2): 261 – 266.
11. Beltcheva O, Martin P, Lenkkeri U, Tryggvason K, Gene N. Mutation Spectrum in the Nephrin Gene (NPHS1) in Congenital Nephrotic Syndrome. 2001; 373:368–73.

12. Guaragna MS, Lutaif ACGB, Piveta CSC, Souza ML, de Souza SR, Henriques TB, et al. NPHS2 mutations account for only 15% of nephrotic syndrome cases. *BMC Med Genet* [Internet]. *BMC Medical Genetics*; 2015; (1) 16 - 88.
13. Bertelli R, Trivelli A, Magnasco A, Cioni M, Bodria M, Carrea A, et al. Failure of regulation results in an amplified oxidation burst by neutrophils in children with primary nephrotic syndrome. *ClinExpImmunol*. 2010; 161(1):151–8.
14. Arias LF, Vieco BE, Arteta AA. Expresión de nefrina, podocina y  $\alpha$ -actinina-4 en tejido renal de pacientes con proteinuria. *Nefrología* 2009; 29(6):569-575.
15. Cara-fuentes G, Clapp WL, Johnson RJ, Garin EH. Pathogenesis of proteinuria in idiopathic minimal change disease: molecular mechanisms. *PediatrNephrol. Pediatric Nephrology*; 2016; 3379-4.
16. Trautmann A, BodriaM, Ozaltin F. Spectrum of Steroid-Resistant and Congenital Nephrotic Syndrome in Children: The PodoNet Registry Cohort. *Clin J Am SocNephrol*. 2015; 10 (4)592-600.
17. BouchirebK, BoyerO, Gribouval O. NPHS2 Mutations in Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome: A Mutation Update and the Associated Phenotypic Spectrum. *Human Mutation*. 2014; 35 (2) 178-186.
18. Heeringa S, VlangosC, Chernin G. Thirteen novel NPHS1 mutations in a large cohort of children with congenital nephroticsíndrome. *Nephrol Dial Transplant*.2008; 23 (11) 3527–3533.
19. SajidS, ShahH, Akhtar N. Histopathological patterns in paediatric idiopathic steroid resistant nephroticsíndrome. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2015; 27(3).
20. HildebrandtF, Heeringa S. Specific podocin mutations determine age of onset of nephrotic syndrome all the way into adult life. *Kidney International*. 2009; 75 (7) 669 – 671.
21. McCaffrey J, Lennon R, Webb NJA. The non-immunosuppressive management of childhood nephrotic syndrome. *PediatrNephrol*. 2016; 31: 1383–1402.
22. Román E. Síndrome nefrótico pediátrico. *Protocdiagn ter pediater*. 2014; 1:283-301.
23. Joshi S, Andersen R, Jespersen B, Rittig S. Genetics of Steroid Resistant Nephrotic Syndrome: A review of mutation spectrum and suggested approach for genetic testing. *Department of Clinical Medicine - The Department of Pediatrics*. 2013; 102 (9) 844-856.

24. Wang J, Mao J. The etiology of congenital nephrotic syndrome: current status and challenges. *World J Pediatr.* 2016; 12 (2) 149 -158.
25. Em H, Ns W, Jc C. Corticosteroids for the initial episode of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2015; 30:1043–1046.
26. Zhao W, Elie V, Baudouin V. Population pharmacokinetics and Bayesian estimator of mycophenolic acid in children with idiopathic nephrotic syndrome. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2010; 69 (4) 358-366.
27. Khurana M, Traum A, Aivado M. Urine proteomic profiling of pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21 (9) 1257 - 1265.
28. Gibson K, Glenn D, Ferris M. Back to the Future: Therapies for Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Blood purification.* 2015; 39 (1-3) 105-109.
29. Hodson E, Hahn E, Craig J. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children (Review). *Pediatric Nephrology.* 2015; 30 (7) 1043-1046.
30. Ravani P, Rossi R, Bonanni A. Rituximab in Children with Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Multicenter, Open-Label, Noninferiority, Randomized Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26, 1-8.
31. Gulati A, Bagga A, Nephrotic Syndrome Study Group. Multicenter randomized controlled trial comparing efficacy of tacrolimus to intravenous cyclophosphamide in children with steroid resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22:1B.
32. Choudhry S, Bagga A, Hari P, Sharma S, Kalaivani M, Dinda A. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 53(5):760–9.
33. Sinha A, Bagga A. Randomized trial on efficacy of mycophenolate mofetil versus tacrolimus in maintaining remission in children with steroid resistant nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology* 2015; 26 – 40.
34. ISKDC Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with the nephrotic syndrome. Report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Lancet* 1974; 2(7878):423–7.
35. Ríos M, Patiño G. Características del síndrome nefrótico primario en edades no habituales, en un hospital pediátrico de tercer nivel en Guadalajara, Jalisco, México, *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2011; 68 (4): 271-277.
36. Gipson DS, Troost JP, Lafayette RA, Hladunewich MA, Trachtman H, Gadegbeku CA, et al. Article Complete Remission in the Nephrotic Syndrome Study Network. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 1–9.

37. Glfem S, Demirci G, Tkmeci N, Caltik YA, Aydog , Blbl M, et al. Long-term prognosis of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Ren Fail.* 2015; 6049:1–6.

## 20. ANEXOS

### 20.1 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

---

DEPARTAMENTO DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE  
HOSPITAL DE PEDIATRIA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN ESTATAL JALISCO

#### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NUMERO \_\_\_\_\_

1. NOMBRE DEL PACIENTE:

2. NUMERO DE AFILIACION:

3. EDAD AL MOMENTO DE LA BIOPSIA RENAL:

4. EDAD DE INICIO DEL SN:

5. SEXO

A) FEMENINO

B) MASCULINO

6. GRUPO ETARIO

A) RECIEN NACIDO

B) LACTANTE

C) PREESCOLAR

D) ESCOLAR

E) ADOLESCENTE

7. TIPO DE SN

A) SNCR

B) SNCD

## 8. LESIÓN HISTOPATOLÓGICA

- A) ENFERMEDAD DE CAMBIOS MÍNIMOS
- B) GEFyS.
- C) GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA
- D) GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA
- E) PROLIFERACIÓN MESANGIAL DIFUSA
- F) MIXTA

## 9. GRUPO DE FARMACOS INDICADOS (PUEDE SELECCIONAR MAS DE UNA OPCION)

- A) ALQUILANTES
- B) ICN
- C) ANTIPROLIFERATIVOS
- D) ANTICUERPOS MONOCLONALES

## 10. RESPUESTA AL TRATAMIENTO

- A) REMISIÓN COMPLETA
  - B) REMISIÓN PARCIAL
  - C) SIN REMISIÓN
-

## 20.2 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	SEPT 2016	OCT 2016	NOV 2016	DIC 2016	ENE 2017	FEB 2017
REALIZACIÓN DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN POR TESISISTA.  REVISION DE PROTOCOLO POR ASESORES.	X	X	X	X		
REGISTRO DE PROTOCOLO DE Y AUTORIZACIÓN POR COMITÉ DE INVESTIGACIÓN (CLIEIS)				X	X	
RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN						X
VACIADO DE INFORMACIÓN EN BASE DE DATOS						X
ANALISIS ESTADÍSTICO Y PROCESAMIENTO DE INFORMACIÓN						X
DISCUSIÓN DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES CON ASESORES Y REDACCIÓN DEL MANUSCRITO DE TESIS						X
DIFUSIÓN: PRESENTACIÓN DE PROYECTO EN TESIS Y CARTEL						X

### **20.3 CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN.**

El presente protocolo se ajustó a lo establecido en los principios internacionales de investigación en seres humanos de la declaración de Helsinki. El protocolo fue sometido a revisión por el comité de investigación y ética 1302 de la UMAE, HP del CMNO. con el número de registro----

El trabajo de investigación que se llevó a cabo, **SE SUJETÓ A LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**, en relación a aspectos éticos de investigación en seres humanos, apegándose a los artículos, 13, 14, 16 17, 18 y 23 entre otros. La presente investigación, de acuerdo al artículo 17 de esta Ley, es considerado como **TIPO I, INVESTIGACIÓN SIN RIESGO**, en la cual no se realizó ninguna intervención, ni interacción directa con los pacientes, únicamente se realizó recolección de información en expedientes clínicos. Por lo cual la presente investigación **NO REQUIERE DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN**.

## 21. DICTAMEN AUTORIZACIÓN CLIES

MÉXICO

Dirección de Prestaciones Médicas  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



### Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **1302** con número de registro **13 CI 14 039 254** ante COFEPRIS

HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC. IGNACIO GARCIA TELLEZ, GUADALAJARA JALISCO, JALISCO

FECHA **12/02/2017**

**MTRA. SANTA RAMÍREZ GODINEZ**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ALQUILANTES E INMUNOSUPRESORES EN PACIENTES CON SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICORRESISTENTE Y CORTICODEPENDIENTE**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
------------------

R-2017-1302-8
---------------

ATENTAMENTE

**DR.(A). MARTHA ÓRTIZ ARANDA**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 1302

**IMSS**

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL