



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON CICLOSPORINA SOLA O COMBINADA  
CON PREDNISONA EN EL SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICODEPENDIENTE O  
CORTICORRESISTENTE Y GLOMÉRULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA  
EN NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA EN CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

**TESIS  
PARA OBTENER EL GRADO DE MEDICO ESPECIALISTA EN  
NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:  
DR. JUAN JAIME ESTRADA SORIANO**

**ASESOR DE TESIS:  
DRA. NORMA ELIZABETH GUERRA HERNÁNDEZ**

**No. DE REGISTRO: R-2020-3502-080**

**CIUDAD DE MÉXICO SEPTIEMBRE 2020**





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.

---

**DRA. MARIA TERESA RAMOS CERVANTES**  
**DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**

---

**DRA. NORMA ELIZABETH GUERRA HERNÁNDEZ**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE SUBESPECIALIZACIÓN DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA**  
**DEL HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

---

**DR. JESUS LAGUNAS MUÑOZ**  
**PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE SUBESPECIALIZACIÓN DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA**  
**DEL HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

---

**DR. RENE OLALDE CARMONA**  
**JEFE DEL SERVICIO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA**  
**DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

---

**DRA. NORMA ELIZABETH GUERRA HERNANDEZ**  
**ASESOR DE TESIS**  
**NEFRÓLOGA PEDIÁTRA**  
**ADSCRITA AL SERVICIO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA**  
**DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud **3502**.  
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 18 CI 09 002 001  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 027 2017101

FECHA **Jueves, 24 de septiembre de 2020**

Mtra. NORMA ELIZABETH GUERRA HERNÁNDEZ

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON CICLOSPORINA SOLA O COMBINADA CON PREDNISONA EN EL SINDROME NEFROTICO CORTICODEPENDIENTE O CORTICORRESISTENTE Y GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA EN NEFROLOGIA PEDIATRICA EN CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2020-3502-080

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Guillermo Careaga Reyna  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

Imprimir

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA

## **AGRADECIMIENTOS**

**AL DR. JUAN ANTONIO GARCIA BELLO POR EL APOYO EN LA REALIZACIÓN  
DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO, DRA. VERONICA SANCHEZ SAAVEDRA, DRA.  
NORMA ELIZABETH GUERRA HERNÁNDEZ**

## INDICE

RESUMEN .....	5
MARCO TEÓRICO .....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN .....	13
OBJETIVOS .....	15
HIPÓTESIS .....	16
MATERIAL Y MÉTODOS .....	17
VARIABLES .....	18
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO .....	24
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	24
CONSIDERACIONES ETICAS .....	26
RECURSOS Y FACTIBILIDAD .....	27
RESULTADOS .....	28
DISCUSIÓN .....	35
CONCLUSIÓN .....	35
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS .....	36
CRONOGRAMA DE TRABAJO .....	37
CONSENTIMIENTO INFORMADO .....	38
BIBLIOGRAFÍA .....	39

## RESUMEN

### RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON CICLOSPORINA SOLA O COMBINADA CON PREDNISONA EN EL SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICODEPENDIENTE O CORTICORRESISTENTE Y GLOMÉRULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA EN NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA DEL CMN LA RAZA.

**Dra. Norma Elizabeth Guerra Hernández, Dr. Juan Jaime Estrada Soriano.**

**ANTECEDENTES:** El síndrome nefrótico es causa frecuente de atención. La mayoría tienen una evolución favorable, sin embargo la corticodependencia y corticorresistencia alerta respecto a la posibilidad de una lesión compleja y distinta a la de cambios mínimos sea la causante de mala respuesta al tratamiento esteroideo y se hace indispensable la biopsia renal. La glomeruloesclerosis focal y segmentaria es una lesión histológica de mal pronóstico para los niños con síndrome nefrótico corticodependiente y corticorresistente, requiere de tratamiento distinto a los corticoesteroides. La ciclosporina ha mostrado ser eficaz en el tratamiento de estos pacientes, sin embargo, no todos ellos responden de una manera adecuada. Existen tratamientos farmacológicos de 2ª. y 3ª. línea para contener el proceso inmunológico y la progresión de la enfermedad. En el Servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital General Centro Médico Nacional La Raza no hemos evaluado a ciencia cierta, cuál es la respuesta con la que la ciclosporina sola o con prednisona produce una remisión completa, parcial o resistencia a dicho tratamiento.

**OBJETIVO:** Medir la frecuencia y el porcentaje de pacientes que alcanzan remisión completa, parcial o resistencia al tratamiento con ciclosporina sola o con prednisona en el Servicio de Nefrología Pediátrica con diagnóstico de síndrome nefrótico corticodependiente y corticorresistente más lesión del tipo glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

**METODOLOGÍA:** Estudio observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo. Se obtendrán los expedientes del archivo clínico del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza de los pacientes con síndrome nefrótico corticodependiente y corticorresistente que cuenten con biopsia renal y que tengan lesión del tipo glomeruloesclerosis focal y segmentaria, de Enero 2013 a Diciembre 2017, se revisarán los esquemas de tratamiento usados. Mediremos el porcentaje que obtienen remisión completa, parcial o resistencia al tratamiento, según los criterios de las guías KDIGO/ISKDC con ciclosporina y otros esquemas de tratamiento descritos.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** Se usará estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas, con frecuencias y proporciones para las cualitativas. En un análisis secundario se comparará la frecuencia de respuesta al tratamiento con cada esquema con prueba de Xi cuadrada o exacta de Fisher. Se usará paquete estadístico SPSS 20.0 y se considerarán valores estadísticamente significativos aquellos con valor de  $p < 0.05$ .

**RECURSOS:** Físicos: Reportes de biopsias renales, registros clínicos y de laboratorio de los pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Materiales: Hojas blancas, lápices, equipo de cómputo, programa estadístico. Todos los recursos financieros serán absorbidos por los investigadores. Humanos: se cuenta con personal capacitado, médicos adscritos y residente de Nefropediatría y experiencia en el área de investigación para la medición de las variables, así como para la recolección de datos y el procesamiento estadístico de los mismos.

No es necesario financiamiento institucional o externo, se ocuparán recursos propios de los investigadores y los ya proporcionados por el IMSS derivados de la atención de los pacientes. El grupo de investigadores son nefrólogos pediatras y cuenta con experiencia clínica y en estudios de investigación, el título y diseño del estudio comenzará a desarrollarse a partir de Julio 2019 y se enviará a plataforma SIRELCIS/CLIES en el mes de Agosto 2019. Los investigadores y participantes no recibirán algún beneficio directo por el estudio, se espera que los resultados contribuyan a aumentar el conocimiento de la respuesta al tratamiento en pacientes pediátricos con glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

**Palabras clave:** Síndrome nefrótico, glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

## MARCO TEÓRICO

El Síndrome Nefrótico Corticorresistente (SNCR) se asocia con un incremento en el riesgo de complicaciones debido a la proteinuria persistente y a los efectos adversos de los fármacos empleados. Infecciones bacterianas, malnutrición, hiperlipidemia, fenómenos tromboembólicos y progresión a Enfermedad Renal Terminal (ERT) son complicaciones que se observan usualmente durante el curso, la lesión histológica con mayor prevalencia en el SNCR es la Gloméruloesclerosis Focal y Segmentaria (GSFS), siendo la glomerulopatía que con mayor frecuencia conduce a Enfermedad Renal Terminal (ERT) en los niños<sup>1</sup>.

La corticorresistencia (CR) ocurre en cerca del 10-20% de los niños con síndrome nefrótico idiopático; de acuerdo al Estudio Internacional de Enfermedades Renales en Niños (ISKDC), el 90% de los pacientes son corticosensibles, alcanzando la remisión 4 semanas después de haber iniciado los esteroides, la definición de CR es la falla para alcanzar la remisión 4 semanas después de haber iniciado esteroide, existe otra definición que aparece en el estudio ISKDC que son los respondedores no iniciales en quienes falla la respuesta durante las primeras 8 semanas de tratamiento con prednisona (60 mg/m<sup>2</sup>/día) durante 4 semanas, seguido de 40 mg/m<sup>2</sup>, 3 veces por semana durante 4 semanas. La Sociedad Francesa de Nefrología Pediátrica define la CR como la falla para alcanzarla remisión después de haber recibido prednisona a razón de 60 mg/m<sup>2</sup>/día por 4 semanas seguido de 3 pulsos de metilprednisolona a razón de 1 gramo/1.73 m<sup>2</sup> cualquier otro día. Recientemente la KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis sugiere un mínimo de 8 semanas de tratamiento con esteroides para poder definir corticorresistencia<sup>1</sup>.

La Gloméruloesclerosis Focal y Segmentaria (GEFS) no es una causa específica de enfermedad glomerular, se refiere a un patrón morfológico/histológico de lesión en la biopsia renal que se caracteriza por lesiones esclerosantes (fibróticas) en el glomérulo, son focales porque afectan menos del 50% de todos los glomérulos analizables en la microscopia de luz y segmentaria porque involucra no más del 50% del penacho glomerular. Afecta del 5-10% de la población pediátrica y adulta pudiendo progresar a Enfermedad renal terminal, ambos requieren terapia de reemplazo con trasplante renal y el 15-30% tiene recurrencia de la enfermedad en el riñón trasplantado.

El patrón histológico ha sido clasificado por el grupo de trabajo internacional de Columbia de acuerdo a la localización específica de la lesión: de la punta, celular, colapsante, perihiliar y la no especificada, siendo de utilidad diagnóstica y pronóstica. Muchos consideran a la glomerulopatía colapsante como una entidad separada con patogénesis diferente<sup>1</sup>.

Los pacientes con GSFS primaria (no se identifica o conoce la causa) generalmente se manifiestan abruptamente con síndrome nefrótico agudo. A diferencia de las formas secundarias (causas conocidas) las cuales típicamente siguen un curso crónico de presentación.

Existen estudios que confirman que la GSFS ocurre en el trasplante renal, mostrando lesiones podocitarias tempranas ejemplificadas por: atenuación del cuerpo celular, fusión podocitaria, formación de pseudoquistes y transformación microvellosa, son las características tempranas de la GSFS. Los hallazgos en la microscopia electrónica pueden observarse en semanas a meses después de desarrollarse lesiones visibles en la microscopia de luz. Si el podocito no se recupera de esta lesión inicial en forma temprana, la resultante es su muerte celular o desprendimiento que conlleva a una reducción en el número de podocitos y a una falta de correspondencia subyacente con la superficie dejando zonas desnudas y al descubierto la membrana basal glomerular (MBG).

Posiblemente debido a la pérdida estructural y a la superposición de podocitos en estos sitios el bucle capilar puede abultarse hacia la capsula de Bowman y a una conexión temprana (puente celular) entre las células que recubren el bucle (células epiteliales parietales) y las áreas desprovistas de podocitos de la MBG, existe la posibilidad que estos sucesos iniciales clásicos en la GSFS residen en los podocitos, pero otras células glomerulares residentes pueden participar en la patogénesis subyacente de la lesión<sup>1</sup>.

Las células epiteliales viscerales glomerulares (CEVPG) que forman el puente celular pueden depositar matriz de adhesión o fijación fibrosa (mechón de adhesión) entre el penacho glomerular y el bucle capilar, la adhesión del mechón es considerada una característica temprana o inicial que se observa en la microscopia de luz en biopsias humanas. Se ha sugerido que la adhesión de las CEVPG a las áreas desnudas de la MBG es consecuencia de la formación de brechas adjuntas al epitelio parietal de las asas capilares, en consecuencia el filtrado glomerular a través de ellas está mal dirigido o direccionado. Esto conduce a la separación de las CEVPG de la capsula de Bowman (CB) y a la formación de pseudo-medias lunas proteínaceas, difusión del filtrado a lo largo de la membrana basal tubular (propagación del filtrado peritubular), resultando en atrofia tubular<sup>2</sup>.

La acumulación de material proteínaceo en el asa capilar (hialinosis), la deposición de material extracelular y la acumulación de células espumosas intracapilares (macrófagos cargados de lípidos) conducen a la obliteración del bucle capilar, lesión característica de la GSFS<sup>2</sup>.

Comúnmente se observa expansión mesangial debido al incremento de la matriz, en la GSFS, la esclerosis por definición es segmentaria y otras porciones del penacho glomerular se observan normales, es una lesión que progresa a esclerosis global con el paso del tiempo.

El uso continuo y repetido de los esteroides inevitablemente induce efectos secundarios, la ciclosporina A se ha usado en el tratamiento del síndrome nefrótico (SN) idiopático corticodependiente y corticorresistente, sin embargo las recaídas pueden ocurrir a corto plazo una vez concluido el tratamiento, el curso clínico a largo plazo de los pacientes no está claro, en un estudio realizado en Egipto por Mahmoud y cols. Revisaron en forma retrospectiva los datos de 106 niños con SN y lesión histológica del tipo Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria (GSFS) que recibieron ciclosporina A (CsA) de 1993 al 2002, las indicaciones para recibirla fueron corticodependencia (61 pacientes) y corticorresistencia (45 pacientes), 54 pacientes recibieron ciclofosfamida (CFA) previa a la terapia con CsA, la dosificación inicial fue de 6 mg/kg/día para mantener niveles séricos de 80-150 ng/ml, el fármaco lo recibieron por un periodo de 6-48 meses con una media de 22.1 meses y se mantuvo un periodo de observación de 5.8-6.1 años antes y después del tratamiento con CsA, los resultados mostraron remisión completa en el 71.7%, remisión parcial 7.5% y resistencia a la CsA en el 20.8%

La CsA se discontinuó al alcanzar la remisión y 16 pacientes tuvieron recaída, de estos 4 (25%) fueron resistentes a un segundo tratamiento con CsA, los autores concluyen que la CsA es efectiva en el tratamiento de niños con GSFS idiopática, pero con un alto riesgo de recaída al retirar la droga, la disfunción renal y la hipertensión inducen progresión en forma natural.<sup>3</sup>

Otro estudio retrospectivo realizado en la India evaluó la eficacia de la CsA como monoterapia en el SN corticorresistente y corticodependiente en un total de 44 niños con función renal normal a dosis inicial de 6 mg/kg/día, seguida de una dosis de mantenimiento de 3-4 mg/kg/día si alcanzaban una respuesta completa, las dosis se ajustaron de acuerdo a los niveles séricos en los no respondedores, 33 niños tuvieron enfermedad de cambios mínimos (ECM) 10 proliferación mesangial (PMD), 10 membranoproliferativa (MP) y 8 GSFS, la duración del tratamiento fue de 6-72 meses con una media de 24, este estudio demostró que el factor pronóstico para una resistencia a la CsA es la corticorresistencia con un alto riesgo de infecciones y falla renal crónica<sup>4</sup>.

Se ha empleado también otro inhibidor de calcineurina (Tacrolimus) para el tratamiento del síndrome nefrótico corticodependiente o resistente o en aquellos pacientes que generan reacciones adversas con el uso de CsA, sin embargo la eficacia y complicaciones se han realizado con grupos reducidos, siendo las más frecuentes la hipertensión arterial y la intolerancia a la glucosa, la frecuencia de recaídas fue de 1-2 por año no observando un beneficio significativo con el uso de este fármaco ya sea solo o combinada con un alquilante del tipo ciclofosfamida<sup>5</sup>. Aunque si se observa menor presentación de hipertricrosis y de hiperplasia gingival en los pacientes tratados con tacrolimus que en los tratados con CsA<sup>6</sup>.

Se ha asociado también la CsA con esteroide a bajas dosis, alcanzando la remisión de la proteinuria sin deterioro de la función renal de acuerdo a lo publicado por Griveas y colaboradores, su estudio se demostró que esta asociación es segura y bien tolerada.<sup>7</sup>

Swati y cols. evaluaron la eficacia y seguridad del Tacrolimus (TC) versus CsA en 41 niños con SN corticorresistente en un centro de tercer nivel de atención, las lesiones histológicas del grupo de pacientes fueron: ECM, Glomerulonefritis mesangioproliferativa (GMP) y GSFS, 21 recibieron TC y 20 CsA, ambos grupos recibieron como cotratamiento IECA y esteroide, del grupo que recibió TC, 9 tenían GSFS y del grupo que recibió CsA 8, los resultados mostraron después de 12 meses de tratamiento decremento en cifras séricas de colesterol, siendo mayor en el grupo que recibió TC, no hubo descenso de la tasa de filtrado glomerular (TFG) en ambos grupos, la intolerancia a la glucosa no se presentó, la nefrotoxicidad fue infrecuente en ambos grupos (1-2%), los cambios cosméticos son más frecuentes en los pacientes que recibieron CsA, los autores concluyen que ambos fármacos combinados con dosis bajas de esteroide tienen eficacia similar para inducir remisión, siendo el TC un fármaco prometedor al tener menos efectos cosméticos y riesgo de recaídas.<sup>8</sup>

Diversos intentos se han realizado para reducir los efectos secundarios al uso prolongado de esteroides en los pacientes con SN corticodependiente y superar la corticorresistencia, el uso de nuevos inmunosupresores a lo largo del tratamiento de estas dos entidades ha sido objeto de controversia concerniente a las indicaciones y su uso racional para evitar los efectos secundarios, los bolos de CFA, clorambucil, levamisol, mizoribinao micofenolato de mofetil no está bien establecida en los protocolos de manejo del SN, su eficacia se evalúa por la disminución en el número de recaídas durante su administración o retiro.

El uso micofenolato de mofetil (MMF) en niños con corticorresistencia (CR) o dependencia (CD) puede inducir remisión completa en un 20% pacientes con CR y en un 60% en los CD, pero las recaídas una vez retirado el fármaco puede ser de hasta un 47%, los efectos adversos y las eficacia es similar al reportado con la CsA<sup>9</sup>. Comparado con el TC la incidencia de recaídas frecuentes o recurrencia de la corticorresistencia es significativamente alta, llegando a presentarse hasta en un 71% de los casos.<sup>10</sup>

La literatura internacional publicada menciona que el síndrome nefrótico idiopático en niños es una de las enfermedades glomerulares más frecuentes. La respuesta a esteroides, hasta este momento, es el mejor factor pronóstico en esta enfermedad.

Menos de 3% de los pacientes con síndrome nefrótico corticosensible evolucionan a insuficiencia renal crónica en comparación con 50% de los que son resistentes a los esteroides o corticorresistentes. En general, síndrome nefrótico corticorresistente se define como la falta de remisión después de 4 semanas de prednisona a 60 mg/m<sup>2</sup>/día. Sin embargo, la Sociedad de Nefrólogos de Francia agrega seguido de tres bolos de metilprednisolona”.

Aproximadamente 10% de los niños con síndrome nefrótico son corticorresistentes, lo publicado en México menciona un estudio retrospectivo realizado en el Hospital de Pediatría del CMN SXXI que incluyo 158 pacientes, 66.7% del género masculino, la edad media al diagnóstico fue de 5.9 ± 4.2 años. La biopsia inicial resultó con CM en 33 pacientes (21.9%), PMD en 74 (49%) y GSFS en 44 (29.1%). El promedio de seguimiento fue de 59.3 meses (mínimo 3 y máximo 178 meses).

Recibieron ciclosporina 59%, ciclofosfamida, 17.3% y 26 pacientes recibieron secuencialmente ambos esquemas. Remitieron 78.2% de ellos, requirieron diálisis 5.8% y fallecieron 1.9%. La supervivencia renal a 5 años fue de 92.9% y a 10 años, de 80%.

La remisión en cambios mínimos y proliferación mesangial difusa fue de 79.8% y 86.5%, respectivamente y en la GSFS 59.1%. La insuficiencia renal fue más frecuente en GSFS (20.4%). El riesgo de desarrollar insuficiencia renal con GSFS comparado con PMD fue 4.7 veces mayor, y comparado con CM, el riesgo fue 8.72 veces mayor<sup>11</sup>. Existen guías de tratamiento validadas a nivel internacional, obtenidas de meta-análisis, estudios multi-centricos, empleando en nuestra unidad 2, la europea KDIGO Clinical Practice Guidelines for Glomerulonephritis. Kidney International publicada en el 2012<sup>12</sup> y la norteamericana; International Study of Kidney Disease in Children<sup>13</sup> publicada en los años 70 y que son las que hasta el momento nos sirven en nuestro centro de guía de referencia.

Los pacientes que son resistentes a los esteroides, tiene opciones de tratamiento limitadas, como son los inhibidores de calcineurina, micofenolato de mofetil y rituximab, a pesar de que varios estudios han que el tacrolimus es superior a la ciclosporina y el micofenolato, aun sigue usándose la ciclosporina ampliamente, el estudio realizado por Mostafa y colaboradores en septiembre 2019 evaluó en un periodo de 5 años 120 pacientes con tratamiento previo con CsA y MMF y que no alcanzaron remisión, se les administro tacrolimus a razón de 1 mg/kg/día , ajustando gradualmente para mantener niveles en suero entre 3 y 10 ng/dl. Como fármaco coadyuvante también recibieron prednisolona 0.5 mg/kg cada 2 días durante 6 meses, los que no alcanzaron remisión en ese periodo de tiempo fueron considerados tacrolimus resistentes los cuales tenían lesión glomerular del tipo glomeruloesclerosis focal y segmentaria, por tal motivo no es un fármacos efectivo en inducir remisión en pacientes con este tipo de lesión<sup>14</sup>.

Se ha intentado predecir la corticorresistencia en niños con SN midiendo metabolomas en el plasma para identificar biomarcadores capaces de predecirla antes del tratamiento y establecer/definir vías moleculares precisas que determinan la resistencia a los esteroides. En un estudio publicado por Gooding y Agrawal se determinó la concentración de creatinina, malonato y glutamina como tres marcadores bioquímicos predictivos que regulan la resistencia clínica a los esteroides incluidas las lipoproteínas, el adipato, piruvato, creatina, glucosa, tirosina, valina, glutamina y sn-glicero-3-fosfolina, los análisis metabólicos de las muestras obtenidas en plasma con corticosensibilidad y corticorresistencia identificaron concentraciones elevadas de creatinina, glutamina y malonato para predecir corticosensibilidad y corticorresistencia pero aun no se ha establecido su efectividad.<sup>15</sup>

Adicionalmente, sería ideal poder realizar el diagnóstico genético para evaluar la presencia de mutaciones (25% en casos aislados) y así ayudar a decidir los tratamientos inmunosupresores posteriores (aún en el campo de la investigación).

Se ha descrito la secuencia de los diversos tratamientos de la siguiente forma

- Ciclofosfamida por vía oral durante 8 a 12 semanas a una dosis máxima total de 180 mg/kg/vida con o sin corticoides a bajas dosis.
- ACE o bloqueantes AT1. • Pulsos de metilprednisolona y/o de ciclofosfamida (CFM) en tiempos variables.
- Ciclosporina, a dosis bajas 3 mg/kg/día teniendo en cuenta que es nefrotóxica y algunos pacientes se comportan como dependientes.

Otras opciones terapéuticas son clorambucil, azatioprina, tacrolimus, antiinflamatorios no esteroides e hipolipemiantes para el tratamiento de las alteraciones lipídicas. Se ha reportado el uso de inmunoadsorción, plasmaféresis y el tratamiento con biológicos tipo Rituximab (ATC monoclonales). Es muy importante considerar el adecuado control nutricional de estos pacientes Algunos grupos pediátricos no llegan más que a ciclofosfamida mas prilatos y bloqueantes AT1 con adecuado sostén nutricional.

Los autores llaman combinación de agentes inmunosupresores al tratamiento de los pacientes corticorresistentes o corticodependientes con síndrome nefrótico, cambios mínimos o glomeruloesclerosis focales. Los resultados son discutidos y escasos. Se trata de un exceso de inmunosupresión que se debería evitar por la suma de efectos adversos que podrían presentar los pacientes.

A partir de esta revisión, podemos extraer las primeras conclusiones:

1. Tenemos un reducido grupo de pacientes en las diferentes publicaciones, que no discriminan los corticorresistentes de los corticodependientes y con resultados diversos de las biopsias renales (cambios mínimos y en mayor porcentaje glomeruloesclerosis y proliferaciones mesangiales ).
2. Las respuestas son variadas en todos los trabajos, pero en general los corticodependientes responden mejor, en cuanto a los corticorresistentes la mayoría no obtiene una respuesta de remisión total sino parcial.
3. Con respecto a los efectos adversos, hay pocos reportes de suspensión de tratamiento por infecciones graves, y en ningún caso empeora la función renal.

Todo lo comentado hasta ahora tiene un nivel de evidencia bajo, porque es observacional, y no hay ensayos doble ciego, multicéntricos y aleatorizados. En algunas series se ha comenzado a tratar pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente con micofenolato sódico porque el síndrome nefrótico corticorresistente sin remisión evoluciona frecuentemente a la insuficiencia renal terminal con diálisis y trasplante renal y para brindar una alternativa terapéutica previa al deterioro funcional grave.

El empleo de ciclosporina supone en la actualidad un tratamiento alternativo en niños nefróticos con proteinuria difícil de controlar. Los efectos de la administración prolongada de ciclosporina en este grupo de enfermos son escasamente conocidos.

Existe unanimidad sobre la utilización de corticoides como fármaco de primera elección en el tratamiento del síndrome nefrótico idiopático en el niño. Sin embargo, es más controvertida la actitud a seguir en el caso de síndromes nefróticos corticorresistentes o dependientes de altas dosis de esteroides 1. En los últimos años, el empleo de ciclosporina ha supuesto un paso adelante en el tratamiento del síndrome nefrótico 2. Se considera que la ciclosporina es una buena alternativa a la corticoterapia mantenida en pacientes con síndrome nefrótico corticodependiente y que puede ser de alguna utilidad en síndromes nefróticos corticorresistentes. Está aún por establecer el tiempo que debe mantenerse la administración de ciclosporina y sus efectos a largo plazo. Las escasas publicaciones que han analizado el tratamiento prolongado con ciclosporina en niños con síndrome nefrótico se han centrado sobre la respuesta de la proteinuria, los efectos indeseables y la severidad de la nefrotoxicidad secundaria tratamiento con ciclosporina por un período superior a 12 meses, prestando especial atención no sólo a los aspectos anteriores sino, también a otros no menos importantes y aún no analizados, como la influencia sobre el crecimiento de los niños o la repercusión sobre la hipercolesterolemia característica del síndrome nefrótico.

Santos y Málaga estudiaron 10 niños, todos varones, diagnosticados de síndrome nefrótico y tratados con ciclosporina durante un período superior a 12 meses. Todos los niños habían recibido previamente de forma secuencial prednisona, ciclofosfamida y en aquellos casos con corticodependencia, nuevamente prednisona. En el manejo de los niños se siguieron en general las siguientes pautas diagnósticas y terapéuticas: Síndrome nefrótico: proteinuria en orina de 24 horas superior a 40 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal/ hora = hipoproteinemia inferior a 6 g/dl + hipoalbuminemia inferior a 3 g/dl. Características clínicas de los 10 niños, todos varones, tratados con ciclosporina por un período superior a 12 meses. Edad inicio ciclosporina 02a, 10a, 08a, 07a, 04a, 11a, 07a, 09a, 06a, 04a, 10 m 11 m 11 m 1m 2m 3m 8m 9m 7m 1m Diagnóstico clínico síndrome nefrotico corticodependiente y corticorresistente Diagnóstico anatomopatológico GN mesangial IgM GN mesangial IgM Cambios mínimos GN mesangial IgM GN mesangial IgM Cambios mínimos GN mesangial IgM Cambios mínimos Cambios mínimos GN mesangial IgM. Meses con ciclosporina 46 31 24 30 19 18 31 13 22 27 a: años; m: meses; corticoterapia oral: prednisona a dosis de 60 mg/m<sup>2</sup>/día durante 4 semanas en el primer brote y hasta 4 días después de ceder la proteinuria en brotes sucesivos. Posteriormente, 40 mg/m<sup>2</sup>/48 horas de prednisona durante 4 semanas y descenso progresivo de la dosis, bien hasta su supresión total en un plazo adicional aproximado de 2 meses o hasta alcanzar la dosis de mantenimiento mínima para tener al paciente libre de proteinuria. Administración de ciclofosfamida: 2,5 mg/kg/día durante 8 semanas, vía oral y asociada con una dosis de 0,2-0,3 mg/kg de prednisona oral a días alternos. Corticorresistencia: persistencia de la proteinuria tras 4 semanas de prednisona oral a 60 mg/m<sup>2</sup>/día y administración de tres pulsos intravenosos de metilprednisolona a dosis de 1 g/1,73 m<sup>2</sup>. Corticodependencia: reaparición de proteinuria al disminuir la dosis de prednisona oral o dentro de las primeras 4 semanas tras su supresión. Tratamiento con ciclosporina: dosis inicial de 45 mg/kg/día dividida en dos tomas diarias y con ajuste posterior de la dosis para mantener niveles valle en sangre entre 50 y 100 ng/ml. La ciclosporina se administró

sola o asociada a pequeñas dosis (2 a 3 mg/kg/48 horas) de prednisona oral. En todos los casos los brotes de proteinuria bajo tratamiento con ciclosporina se trataron con la pauta convencional de corticoterapia arriba indicada, sin interrumpir la administración de ciclosporina. El efecto sobre el crecimiento se evaluó comparando el «Z score» de la desviación estándar de la talla para niños de similar edad y sexo (SDS) inmediatamente antes de comenzar el tratamiento con ciclosporina y al final de éste. El posible efecto potenciador de la administración de ciclosporina sobre la hipercolesterolemia del síndrome nefrótico se valoró comparando las líneas de regresión entre las concentraciones séricas de albúmina y colesterol en ambos periodos pre y post-inicio de ciclosporina. El periodo de seguimiento de los pacientes mientras recibían ciclosporina fue de  $26 \pm 3$  meses (rango: 13 a 46 meses). El periodo preciclosporina que se utilizó para la comparación de los datos analizados fue de  $10 \pm 1$  meses (rango: 6 a 20 meses). El porcentaje de tiempo que los niños estuvieron sin proteinuria en el periodo preciclosporina fue de  $20,1 \pm 1,0\%$ , inferior ( $p < 0,001$ ) al  $73,7 \pm 0,9\%$ . La introducción de ciclosporina consiguió la remisión de la proteinuria en dos de los niños con corticorresistencia previa. El tratamiento con ciclosporina influyó beneficiosamente sobre la cantidad de corticoides recibida por los niños, de forma que la dosis de prednisona disminuyó en todos los enfermos de  $504 \pm 80$  a  $199 \pm 30$  mg prednisona/paciente/mes ( $p < 0,01$ ). La reducción de la cantidad de prednisona recibida se acompañó de una mejoría del crecimiento de los niños, existiendo un aumento significativo ( $p < 0,01$ ) del SDS de la talla desde  $0,29 \pm 0,34$  al inicio del tratamiento con ciclosporina a  $+0,06 \pm 0,35$  al final del periodo de estudio. Tanto en el periodo anterior como durante la administración de ciclosporina existió una alta correlación inversa entre las concentraciones de colesterol sérico y la albuminemia, no modificando la terapia con ciclosporina la pendiente de la línea de regresión. En relación con los efectos tóxicos indeseables potencialmente derivados de la administración de ciclosporina, en ningún paciente se detectó hiperkalemia ni hiperuricemia. Sin embargo, tres niños precisaron suplementos orales de magnesio por hipomagnesemias menores de 1,4 mg/dl. La filtración glomerular disminuyó en un paciente. Clínicamente, se observó hiperplasia gingival y aumento manifiesto de vello cutáneo en tres pacientes. Ninguno de los niños fue hipertenso ni antes ni durante la administración de ciclosporina. Los efectos anteriores en ningún caso obligaron a suspender el tratamiento. La eficacia de la ciclosporina en el control de la proteinuria de niños con síndrome nefrótico ha sido puesta de manifiesto por diversos estudios multicéntricos. La ciclosporina induce la remisión de la proteinuria en un 85% de niños con síndrome nefrótico corticosensible/corticodependiente y en un 20-25% de pacientes corticorresistentes. Los resultados corroboran la utilidad de la administración mantenida de ciclosporina en el tratamiento de los niños con síndrome nefrótico idiopático. El análisis de sus resultados en conjunto permite concluir que la utilización prolongada de ciclosporina es útil y no ocasiona efectos indeseables clínicos o analíticos importantes. Sin embargo, los niños así tratados desarrollan lesiones tubulointersticiales sugestivas de nefrotoxicidad crónica en un 21% de los pacientes caracterizada por áreas extensas o confluentes de fibrosis intersticial con túbulos atróficos y colapsados. La progresión de la fibrosis intersticial y atrofia tubular en los niños aunque pueda revertir, al menos en gran parte, al interrumpir su administración, exige que su empleo sea cuidadoso y restringido, máxime cuando el pronóstico de la mayor parte de los niños nefróticos con proteinuria que responde a esteroides es muy favorable a largo plazo. Los signos de toxicidad clínico-analítica observados en los enfermos fueron poco importantes y no guardaron correlación con la dosis acumulativa recibida de ciclosporina ni se presentaron más frecuentemente en aquellos niños con tratamiento más prolongado. Su aparición parece más estar en relación con una diferente susceptibilidad individual al medicamento. A pesar de ello, parece aconsejable suspender la administración de ciclosporina tras un periodo de 18 a 24 meses, intentando de nuevo el control de los pacientes exclusivamente con prednisona, además la ciclosporina no agravó el efecto hipercolesterolémico de la hipoalbuminemia. Este hallazgo es de interés, ya que la hiperlipemia es característica del síndrome nefrótico y uno de los efectos indeseables del tratamiento con ciclosporina y prednisona en pacientes

trasplantados. La hipercolesterolemia de los pacientes nefróticos guarda estrecha relación con la magnitud de la fuga proteica y el grado de hipoalbuminemia y parece deberse prioritariamente a una menor actividad de la lipoproteinlipasa hepática. Por otra parte, tanto la ciclosporina como los corticoides producen su efecto hiperlipemiente por aumento de la síntesis hepática de lipoproteínas. En base a estos datos, cabría teóricamente suponer que la administración. La relación entre la hiperlipemia y ciclosporina debe también considerarse desde el punto de vista de la elección de la dosis adecuada de ciclosporina, ya que la ciclosporina circula asociada a una lipoproteína de baja densidad y se incorpora a la célula a través de un proceso de endocitosis mediada por receptor. Es presumible que pacientes con hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, como los que tienen síndrome nefrótico, tengan una regulación a la baja de los receptores de lipoproteína de baja densidad. En este caso sería preciso administrar la ciclosporina a dosis muy elevadas para obtener niveles tisulares terapéuticos. Por el mismo motivo, estos enfermos tolerarían estas dosis con mínima toxicidad. Así, el efecto beneficioso sobre el control de la proteinuria del tratamiento con ciclosporina durante 6 meses a dosis altas para mantener niveles sanguíneos entre 300 y 500 ng/ml se ha demostrado en niños con síndrome nefrótico corticorresistente secundario a glomerulosclerosis segmentaria y focal. Sorprendentemente, ninguno de los trabajos previos ha examinado la evolución del crecimiento de los niños nefróticos tratados con ciclosporina de forma mantenida. Aunque al analizar globalmente amplias series de pacientes pediátricos con síndrome nefrótico no se ha encontrado que el crecimiento de los niños se vea adversamente afectado a largo plazo, es indudable que en el grupo de niños con proteinuria difícil de controlar tanto el mantenimiento de la fuga proteica como la exigencia de dosis altas y repetidas de esteroides deben influir perniciosamente sobre la velocidad de crecimiento. En resumen, los hallazgos confirman la utilidad del tratamiento prolongado con ciclosporina en el síndrome nefrótico infantil, evidenciando además una acción beneficiosa sobre el crecimiento de estos niños sin efectos indeseables clínico-analíticos relevantes. La nefrotoxicidad, puesta de manifiesto en otros estudios mediante biopsias renales repetidas, obliga a restringir su empleo a aquellos enfermos con proteinuria rebelde a otras terapias convencionales (prednisona y agentes alquilantes<sup>15</sup>.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

El síndrome nefrótico es causa frecuente de consulta y en los últimos 5 años la causa más frecuente de hospitalización en el Servicio de Nefrología Pediátrica de nuestro Hospital. Pese a que la mayoría de ellos tienen una evolución favorable cuando se presentan en preescolares, sin hipertensión arterial, sin aumento de azoados, sin hematuria y cuando tienen una respuesta adecuada a los esteroides con presencia de recaídas ocasionales; lo cierto es que la corticodependencia y la corticorresistencia alerta al Nefrólogo Pediatra respecto a la posibilidad de que una lesión distinta a la lesión de cambios mínimos sea la causante de la mala respuesta al tratamiento y se hace indispensable la biopsia renal.

La gloméruloesclerosis focal y segmentaria es una lesión histológica de mal pronóstico para los niños con síndrome nefrótico corticodependiente y corticorresistente, requiere de tratamiento distinto a los esteroides. La ciclosporina ha mostrado ser un fármaco eficaz en el tratamiento de estos pacientes, sin embargo, no en todos ellos se logra la remisión y el riesgo de nefrotoxicidad es también motivo de preocupación para el médico tratante. Otros tratamientos han sido empleados con múltiples agentes cuyo principal mecanismo de acción es contener el proceso inmunológico.

En nuestro servicio no hemos evaluado, cuál es la respuesta con que la ciclosporina o las otras opciones terapéuticas producen una adecuada respuesta al tratamiento.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

En pacientes del servicio de Nefrología Pediátrica con diagnóstico de Síndrome Nefrótico Corticodependiente y Corticorresistente más Gloméruloesclerosis Focal y Segmentaria del Centro Médico Nacional La Raza

¿Cuál es la respuesta en base a la obtención de una remisión completa, parcial o resistencia al tratamiento con ciclosporina sola o combinada con prednisona?

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general.**

Medir la respuesta al alcanzar la remisión completa, parcial o resistencia con el tratamiento de ciclosporina sola o combinada

### **Objetivos específicos.**

1. Determinar el porcentaje de corticodependencia y corticorresistencia en el síndrome nefrótico primario y la indicación de biopsia.
2. Medir la tasa de filtrado glomerular, proteinuria, PrU/CrU, albumina sérica, colesterol, triglicéridos pre-biopsia y al momento de iniciar la ciclosporina sola o combinada, a los 3, 6, 12 y 18 meses.

## HIPÓTESIS

La remisión completa en los pacientes con síndrome nefrótico corticodependiente o corticorresistente y Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria se alcanza con mayor frecuencia (50%) en los tratados solo con ciclosporina comparado con los que reciban además prednisona.\*\*

\*\* Referido por Mahmoud Ihab, Fathi Basuni Fathi, et al.

## MATERIAL Y METODOS

**DISEÑO DEL ESTUDIO:** Observacional, descriptivo, transversal y retrolectivo.

### **UNIVERSO DE TRABAJO:**

Pacientes con síndrome nefrótico corticodependiente y corticorresistente del Servicio de Nefrología Pediátrica de la UMAE Hospital General La Raza con glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

### **LUGAR DONDE SE LLEVARA ACABO:**

Servicio de Nefrología Pediátrica de la UMAE Hospital General La Raza, que cuenta con los reportes histológicos de los pacientes biopsiados entre Enero de 2013 y Diciembre 2017, además de los registros clínicos de todos ellos.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN:**

#### **Inclusión:**

- a) Ambos géneros, edad comprendida de los 2 a los 16 años.
- b) Comportamiento del síndrome nefrótico corticodependiente y corticorresistente
- c) Biopsia renal con GSFS realizada en el periodo comprendido de Enero de 2013 a Diciembre 2017 independientemente de la función renal.
- d) Haber recibió tratamiento con ciclosporina por lo menos 12 meses.

#### **No inclusión:**

- a) Edad menor a 2 años
- b) Lesión glomerular distinta a GSFS
- c) Tratamiento con ciclosporina menor a 12 meses.

#### **Exclusión:**

- a) Pérdida de seguimiento
- b) Registros clínicos o de laboratorio incompletos.

## VARIABLES

### VARIABLE INDEPENDIENTE

**Tipo de tratamiento inmunosupresor:**

**Ciclosporina sola o Ciclosporina más Prednisona.**

**Definición conceptual:** La **Ciclosporina A** es un polipéptido de 11 aminoácidos obtenido del hongo *Tolypocladium inflatum*, cuyo mecanismo de acción es mediante la inhibición de la calcineurina involucrada en la transcripción de genes que codifican para la IL-2 y el interferón gama lo que resulta en la inhibición de los linfocitos T y de las respuestas inmunes mediadas por ellos. **La Prednisona** es un glucocorticoide que a dosis terapéuticas inhibe la inflamación y la respuesta inmunológica, inhibiendo la infiltración de leucocitos, interfiere con los mediadores de la inflamación y suprime la respuesta humoral.

**Definición operacional:** Se obtendrá del expediente y se considerará al medicamento inmunosupresor que haya recibido el paciente al menos durante 12 meses. Se asignarán dos grupos: con tratamiento sólo con ciclosporina y otro con tratamiento combinado de ciclosporina-prednisona. En caso de que el tratamiento haya mostrado no ser útil para obtener la remisión completa, remisión parcial o resistencia, pues es posible que un mismo paciente tuviese más de un tipo de tratamiento en el mismo periodo.

**Tipo de variable:** Cualitativa

**Escala de medición:** Nominal:

**Posibles valores:** solo Ciclosporina, Ciclosporina-prednisona.

### VARIABLE DEPENDIENTE

**Remisión:**

**Definición conceptual:** De acuerdo a las Guías KDIGO para Glomerulonefritis, el paciente podrá tener:

- a). **Remisión completa o total:** PrU/CrU < 0.20 ó proteinuria horaria menor de 4 mg/m<sup>2</sup>/hr por 3 días consecutivos
- c) **Remisión parcial:** reducción de la proteinuria al 50% del valor inicial de presentación, PrU/CrU 0.21-1.99 ó proteinuria horaria de 4.1-39 mg/m<sup>2</sup>/hr

**Definición operacional:** Se obtendrá del expediente los estudios de laboratorio. Se considerará que un paciente tuvo remisión parcial o total según haya cumplido o no los requisitos arriba descritos.

**Tipo de variable:** Cualitativa

**Escala de medición:** Nominal

**Posibles valores:** 0=Sin remisión, 1= remisión parcial, 2= remisión completa.

## VARIABLES DESCRIPTORAS

### **Género:**

**Definición conceptual:** El concepto que una persona tiene de sí mismo como masculino, femenino o ambivalente, basado en parte en características físicas, respuestas parentales y presiones sociales y psicológicas.

**Definición operacional:** Se obtendrá del expediente clínico.

**Tipo de variable:** Cualitativa

**Escala de medición:** Dicotómica:

**Unidad de medición:** 0=hombre, 1= mujer.

### **Edad:**

**Definición conceptual:** Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales.

Duración de algunas cosas y entidades abstractas

**Definición operacional:** Se registrará como edad en años y en meses cumplidos al momento del inicio de su sintomatología, se obtendrá por interrogatorio directo a los padres.

**Tipo de variable:** Cuantitativa.

**Escala de medición:** continua

**Unidad de medición:** Años y meses cumplidos (años, punto, meses)

### **Peso:**

**Definición conceptual:** Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo. Fuerza de gravitación universal que ejerce un cuerpo celeste sobre una masa. Magnitud de dicha fuerza.

**Definición operacional:** Se registrará como los kilogramos de peso y gramos hasta tres decimales al momento de su primer consulta en el Servicio de Nefrología Pediátrica. Se pesarán en báscula clínica marca BAME.

**Tipo de variable:** Cuantitativa

**Escala de medición:** continua

**Unidad de medición:** Peso en kilogramos y en gramos (hasta tres decimales)

### **Talla:**

**Definición conceptual:** Estatura o longitud del cuerpo humano desde la planta de los pies hasta el vértice de la cabeza.

**Definición operacional:** Se registrará como los centímetros que mida el paciente al momento de su primera consulta en el Servicio de Nefrología Pediátrica.

**Tipo de variable:** Cuantitativa

**Escala de medición:** continua

**Unidad de medición:** centímetros.

### **Tiempo de evolución hasta la biopsia:**

**Definición conceptual:** Tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad hasta el momento de la biopsia renal.

**Definición operacional:** Tiempo transcurrido entre el día que se diagnosticó el síndrome nefrótico por primera vez y la fecha de la biopsia. Se medirá en meses. Se obtendrá del expediente.

**Tipo de variable:** Cuantitativa

**Escala de medición:** Discreta.

**Unidad de medida:** meses.

**Tiempo de evolución desde la biopsia:**

**Definición conceptual:** Tiempo transcurrido de duración de la enfermedad desde la biopsia renal hasta el día su última consulta registrada en el expediente.

**Definición operacional:** Tiempo transcurrido de duración de la enfermedad desde la biopsia renal hasta el día de su última consulta registrada en el expediente. Se medirá en meses. Se obtendrá del expediente.

**Tipo de variable:** Cuantitativa

**Escala de medición:** Discreta.

**Unidad de medida:** meses.

**Tiempo de evolución total:**

**Definición conceptual:** Tiempo transcurrido desde el inicio del síndrome nefrótico hasta el día su última consulta registrada en el expediente.

**Definición operacional:** Tiempo transcurrido desde el inicio del síndrome nefrótico hasta el día de su última consulta registrada en el expediente. Se medirá en meses. Se obtendrá del expediente.

**Tipo de variable:** Cuantitativa

**Escala de medición:** Discreta.

**Unidad de medida:** meses.

**Tiempo para el inicio de la ciclosporina:**

**Definición conceptual:** Tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial de síndrome nefrótico hasta el día de inicio de la ciclosporina.

**Definición operacional:** Tiempo transcurrido desde el inicio del síndrome nefrótico hasta el día en que inició el tratamiento con ciclosporina según se haya registrado en el expediente. Se medirá en meses. Se obtendrá del expediente.

**Tipo de variable:** Cuantitativa

**Escala de medición:** Discreta.

**Unidad de medida:** meses.

**Tiempo de tratamiento con ciclosporina:**

**Definición conceptual:** Tiempo transcurrido desde el inicio de la ciclosporina hasta la fecha de la toma de los datos para el protocolo.

**Definición operacional:** Tiempo transcurrido desde el inicio de la ciclosporina hasta la fecha de la toma de los datos para el protocolo según se haya registrado en el expediente. Se medirá en meses. Se obtendrá del expediente.

**Tipo de variable:** Cuantitativa

**Escala de medición:** Discreta.

**Unidad de medida:** meses.

**Dosis de tratamiento con ciclosporina:**

**Definición conceptual:** Dosis empleada de ciclosporina en miligramos por kilo por día en la fecha de la toma de los datos para el protocolo.

**Definición operacional:** Dosis empleada de ciclosporina en miligramos por kilo por día en la fecha de la toma de los datos para el protocolo.

**Tipo de variable:** Cuantitativa

**Escala de medición:** Continua

**Unidad de Medida:** miligramos/kg/día.

**Hipertensión arterial:**

**Definición conceptual:** La tensión arterial se define como la energía desarrollada por la contracción de las arterias, que es proporcional al flujo sanguíneo. Esta tensión varía continuamente, pero de manera periódica, forma un ciclo que se repite y en el que se manifiestan unos mismos valores máximos y mínimos, de orden constante para cada individuo. La presión máxima corresponde al momento de la contracción ventricular, esto es, a la sístole cardiaca (denominada tensión sistólica). La presión mínima coincide con la diástole y se denomina tensión diastólica. Se entiende por hipertensión arterial al aumento del tono o tensión general; especialmente aumento de la presión vascular o sanguínea.

**Definición operacional:** Es la presión ejercida por la sangre sobre las paredes de las arterias, se mide en milímetros de mercurio. Se tomará de acuerdo a la NOM para la toma de la tensión arterial. Se medirá con baumanómetro de columna de mercurio marca Adex. Para fines del estudio se definirá como hipertensión arterial si la tensión arterial sistólica o la diastólica de al menos dos de las últimas tres consultas se encuentran por arriba de la percentil 95 de acuerdo a sexo, edad y percentil de talla.

**Tipo de variable:** Cualitativa

**Escala de medición:** Nominal dicotómica

**Posibles valores:** 0= Sin hipertensión arterial y 1 = con hipertensión arterial.

#### **Depuración de creatinina:**

**Definición conceptual:** cantidad de sangre que queda libre de creatinina en una unidad de tiempo ( en mililitros por minuto).

**Definición operacional:** se calcula de acuerdo a la fórmula de Schwartz a partir de la constante (0.413) multiplicada por la talla en centímetros y dividida entre la creatinina sérica al momento que se decidió la biopsia renal. Se usará además la fórmula corregida a 1.73

**Tipo de variable:** cuantitativa

**Escala de medición:** continua.

Unidad de medición: mililitros por minuto por 1.73 m<sup>2</sup> de superficie corporal (ml/min/1.73).

#### **Proteinuria.**

**Definición conceptual:** presencia y excreción de proteínas en la orina.

**Definición operacional:** se definirá como normal o fisiológica aquellas con determinación menor a 4 mg/m<sup>2</sup>/hr o PrU/CrU menor a 0.2, leve o significativa a las determinaciones de 5 a 39 mg/m<sup>2</sup>/hr o PrU/CrU de 0.21 a 1.9, masiva o nefrótica a determinación a las mayores a 40 mg/m<sup>2</sup>/hr o PrU/CrU igual o mayor a 2.0.

**Tipo de variable:** cuantitativa

**Escala de medición:** continua

**Unidad de medición:** miligramos por metro cuadrado de superficie corporal por hora, índice proteinuria/ creatinuria.

#### **Hematuria.**

**Definición conceptual:** presencia de sangre o eritrocitos en la orina que puede ser micro o macroscópica.

**Definición operacional:** normal o fisiológica al reporte de 0-4 eritrocitos por campo en microscopio de campo oscuro, anormal se definirá a la presencia de 5 o más eritrocitos por campo, macroscópica a la que es visible a simple vista y microscópica a la que se observa con microscopio.

**Tipo de variable:** cuantitativa.

**Escala de medición:** continua.

**Unidad de medición:** eritrocitos por campo.

#### **Colesterol.**

**Definición conceptual:** tipo de grasa o esteroles presente en la sangre y tejidos corporales, componente de las membranas celulares.

**Definición operacional:** normal o permisible de 150-200 mg/dl, indeseable mayor de 200 mg/dl.

**Tipo de variable:** cuantitativa

**Escala de medición:** continua  
**Unidad de medición:** miligramos por decilitro.

#### **Triglicéridos.**

**Definición conceptual:** tipo de grasas o lípidos que se forman por una molécula de glicerina

**Definición operacional:** normal o permisible menor de 150 mg/dl.

**Tipo de variable:** cuantitativa.

**Escala de medición:** continua

**Unidad de medición:** miligramos por decilitro.

#### **Corticodependencia.**

**Definición conceptual:** desarrollo de recaídas dentro de las 2 semanas siguientes a la suspensión de los esteroides o a la reducción de la dosis

**Definición operacional:** proteinuria mayor de 40 mg/m<sup>2</sup>/hr o PrU/CrU de 2.0 o más dentro de las 2 semanas siguientes a la suspensión de los esteroides o a la reducción de la dosis

Tipo de variable: cuantitativa

Escala de medición: continua

Unidad de medición: mg/m<sup>2</sup>/hr.

#### **Corticorresistencia.**

**Definición conceptual:** persistencia de proteinuria después de 4 semanas de dosis altas de prednisona oral (60 mg/m<sup>2</sup>/día) seguidos de 3 pulsos intravenosos de metilprednisolona ó 4-8 semanas de semanas adicionales de prednisona oral.

**Definición operacional:** proteinuria mayor de 40 mg/m<sup>2</sup>/hr o PrU/CrU de 2.0 o más.

Tipo de variable: cuantitativa.

Escala de medición: continua

Unidad de medición: mg/m<sup>2</sup>/hr.

#### **Remisión completa.**

**Definición conceptual:** desaparición de la proteinuria < 4 mg/m<sup>2</sup>/hr ó PrU/CrU < 0.2 o proteinuria negativa en tira reactiva durante 3 días consecutivos y normalización de la albumina sérica.

**Definición operacional:** proteinuria menor a 4 mg/m<sup>2</sup>/hr ó PrU/CrU < 0.2, albumina sérica mayor de 3.5 mg/dl.

**Tipo de variable:** cuantitativa.

**Escala de medición:** continua

**Unidad de medición:** mg/m<sup>2</sup>/hr

#### **Remisión parcial.**

**Definición conceptual:** normalización de la albumina sérica mayor a 3.0 mg/dl con persistencia de la proteinuria en rango no nefrótico 4-39 mg/m<sup>2</sup>/hr ó PrU/CrU de 0.21 a 1.9.

**Definición operacional:** albumina sérica mayor a 3.0 mg/dl con persistencia de la proteinuria en rango no nefrótico 4-39 mg/m<sup>2</sup>/hr ó PrU/CrU de 0.21 a 1.9.

**Tipo de variable:** cuantitativa.

**Escala de medición:** continua.

**Unidad de medición:** mg/m<sup>2</sup>/hr

**Resistencia.**

**Definición conceptual:** persistencia de proteinuria en rango nefrótico tras 8 semanas de tratamiento.

**Definición operacional:** proteinuria > de 40 mg/m<sup>2</sup>/hr ó PrU/CrU >2.0

**Tipo de variable:** cuantitativa

**Escala de medición:** continua

**Unidad de medición:** mg/m<sup>2</sup>/hr

**Triglicéridos.**

**Definición conceptual:** tipo de grasas o lípidos que se forman por una molécula de glicerina

**Definición operacional:** normal o permisible menor de 150 mg/dl.

**Tipo de variable:** cuantitativa.

**Escala de medición:** continua

**Unidad de medición:** miligramos por decilitro.

**Corticodependencia.**

**Definición conceptual:** desarrollo de recaídas dentro de las 2 semanas siguientes a la suspensión de los esteroides o a la reducción de la dosis

**Definición operacional:** proteinuria mayor de 40 mg/m<sup>2</sup>/hr o PrU/CrU de 2.0 o más dentro de las 2 semanas siguientes a la suspensión de los esteroides o a la reducción de la dosis

Tipo de variable: cuantitativa

Escala de medición: continua

Unidad de medición: mg/m<sup>2</sup>/hr.

**Corticorresistencia.**

**Definición conceptual:** persistencia de proteinuria después de 4 semanas de dosis altas de prednisona oral (60 mg/m<sup>2</sup>/día) seguidos de 3 pulsos intravenosos de metilprednisolona ó 4-8 semanas de semanas adicionales de prednisona oral.

**Definición operacional:** proteinuria mayor de 40 mg/m<sup>2</sup>/hr o PrU/CrU de 2.0 o más.

Tipo de variable: cuantitativa.

Escala de medición: continua

Unidad de medición: mg/m<sup>2</sup>/hr.

**Remisión completa.**

**Definición conceptual:** desaparición de la proteinuria < 4 mg/m<sup>2</sup>/hr ó PrU/CrU < 0.2 o proteinuria negativa en tira reactiva durante 3 días consecutivos y normalización de la albumina sérica.

**Definición operacional:** proteinuria menor a 4 mg/m<sup>2</sup>/hr ó PrU/CrU < 0.2, albumina sérica mayor de 3.5 mg/dl.

**Tipo de variable:** cuantitativa.

**Escala de medición:** continua

**Unidad de medición:** mg/m<sup>2</sup>/hr

## DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se incluyeron en el estudio los pacientes que cumplieron con los criterios de síndrome nefrótico primario corticodependiente y corticorresistente cuyos reportes histológicos de las biopsias realizadas de Enero de 2013 a Diciembre 2017 fue de Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria (GSFS) en todas sus variantes histológicas. Se evaluó el porcentaje de pacientes que alcanzó remisión completa, parcial o resistencia al tratamiento con ciclosporina sola o combinada con prednisona a los 3, 6, 12 y 18 meses de haber iniciado el tratamiento, se evaluaron también las cifras de la tasa de filtrado glomerular al inicio del tratamiento, 3, 6, 12 y 18 meses, así como la presencia de hipertensión arterial sistémica, hematuria microscópica en los tiempos ya mencionados y los niveles séricos de ciclosporina A en las distintos meses de tratamiento.

## ASPECTOS ESTADÍSTICOS

Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas, con frecuencias y proporciones para las cualitativas. En un análisis secundario se comparará la frecuencia de respuesta al tratamiento con cada esquema con prueba de Xi cuadrada o exacta de Fisher. Se usará paquete estadístico SPSS20.0 y se considerarán valores estadísticamente significativos aquellos con valor de  $p < 0.05$ .

## ASPECTOS ÉTICOS

El presente protocolo se apega a los lineamientos de la Declaración de Helsinki y a los de la Ley General de Salud vigente, acerca de investigación en seres humanos:

### **Estudio en población vulnerable:**

Los potenciales participantes son una población vulnerable ya que se trata de menores de edad, sin embargo solo se revisarán sus registros clínicos.

### **Riesgo de la investigación:**

De acuerdo con lo establecido en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y conforme a los Aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Título II, Capítulo I, artículo 17; el estudio se considera sin riesgo, ya que solo se recabará información a partir de los registros clínicos y los estudios de laboratorio habituales de los pacientes.

### **Posibles beneficios:**

El participante no recibirá algún beneficio directo por su participación en el estudio. Sin embargo se espera que los resultados contribuyan a aumentar el conocimiento de la respuesta al tratamiento en pacientes pediátricos con glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

### **Posibles inconvenientes:**

No existe algún inconveniente para los pacientes ya que se trata solamente de revisión de registros clínicos.

**Balance riesgo-beneficio:**

Si bien no existe un beneficio directo para los participantes aunque existe la posibilidad de que se genere conocimiento en esta población con el problema específico. Al tratarse de un estudio sin riesgo se considera que el balance riesgo-beneficio es favorable.

**Confidencialidad:**

Todos los datos personales obtenidos durante el estudio que pudieran ayudar para la identificación de los pacientes se mantendrán como confidenciales. A cada paciente se le identificará solamente con número de folio y todos los datos personales que ayuden a la identificación serán resguardados por el investigador principal en documentos aparte.

**Consentimiento Informado:**

Debido a que se trata de una investigación sin riesgo no lo requiere

**Condiciones en la que se solicita el consentimiento:**

No aplica.

**Forma de selección de los participantes:**

Se incluirán los expedientes de TODOS los pacientes del Servicio de Nefrología Pediátrica de la UMAE Hospital General La Raza que cumplan los criterios de selección.

## **RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD**

El estudio es factible dado que se cuenta con los registros clínicos de todos pacientes con diagnóstico de gloméruloesclerosis focal y segmentaria de Enero de 2013 a Diciembre de 2017, así como con los recursos humanos, físicos y tecnológicos necesarios:

**RECURSOS HUMANOS:** Se cuenta con el personal capacitado y con experiencia en el área para la medición de las variables, así como para la recolección de datos y el proceso estadístico de los datos.

**RECURSOS FÍSICOS Y TECNOLÓGICOS:** Aparte de los recursos propios de la atención de los pacientes, se necesitarán hojas impresas con el instrumento de recolección de datos, lápices y computadora con programa estadístico SPSS 20.0.

**FINANCIAMIENTO DEL PROYECTO:** No será necesario ya que se trata de recursos propios de los investigadores.

## RESULTADOS

Se estudiaron 43 pacientes, con una edad de  $4.5 \pm 1.6$  años (rango de 2 a 8), de los cuales 14 fueron mujeres (33.3%). Siete tuvieron (16.3%) hipertensión y 5 hematuria microscópica (11.6%). Diez y nueve (45.2%) tuvieron cortico-dependencia y 22 (52.4%) cortico-resistencia. Las tablas 1 a 4 muestran las características bioquímicas iniciales.

Catorce pacientes (32.6%) fueron tratados solo con CsA y 29 (67.4%) con CsA + prednisona. Los pacientes tratados con CsA sola eran más jóvenes, tuvieron menos frecuencia de hipertensión pero más frecuencia de hematuria, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas como se puede ver en la tabla 5.

En los pacientes tratados con CsA + prednisona fue más frecuente la remisión parcial, mientras que en los tratados con CsA sola fue mayor la frecuencia de remisión completa, pero también la de resistencia; sin embargo estas diferencias no fueron estadísticamente significativas como se aprecia en la tabla 6.

Las tablas 7 a 10 muestran las diferencias en los parámetros bioquímicos en el seguimiento a 18 meses según el tipo de tratamiento recibido. La creatinina se mantuvo estable y la proteinuria mostró el descenso esperado, sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos (Tablas 7 y 8).

Respecto de los lípidos en sangre, los pacientes tratados con CsA + prednisona tuvieron concentraciones en sangre de colesterol significativamente menores que los pacientes tratados solo con CsA en los meses 1, 6, 12 y 18. Lo mismo se presentó para los triglicéridos en los meses 6 y 12 (Tabla 9).

La albúmina fue significativamente mayor en los pacientes tratados con CsA + prednisona que en los pacientes tratados solo con CsA los meses 3, 12 y 18.

**Tabla 1. Depuración de creatinina en el seguimiento a 18 meses (ml/min/1,73m<sup>2</sup>SC).**

	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Percentiles		
					25	50 (Mediana)	75
DCr inicial	211.57	89.31	49.50	401.00	143.00	201.00	276.10
DCr 1 mes	180.18	69.82	46.00	376.00	143.00	167.40	198.70
DCr 3 meses	157.56	58.31	59.90	327.00	119.00	153.00	187.80
DCr 6 meses	128.60	38.47	11.00	201.00	103.60	133.00	154.00
DCr 12 meses	122.86	31.98	81.00	201.00	97.00	117.00	133.80
DCr 18 meses	117.21	23.29	71.00	177.00	98.70	118.00	133.20
DCr= Depuración de creatinina							

**Tabla 2. Proteinuria (mg/m<sup>2</sup>/h) e índice Proteína/Creatinina en orina en el seguimiento a 18 meses**

	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Percentiles		
					25	50 (Mediana)	75
Proteinuria inicial	99.88	71.22	42.10	336.00	64.85	87.50	102.45
Proteinuria 1 mes	63.66	44.04	4.40	212.00	40.55	59.20	87.30
Proteinuria 3 meses	36.74	25.31	1.33	100.20	15.85	37.00	54.50
Proteinuria 6 meses	21.33	20.81	2.10	84.00	4.48	17.20	33.70
Proteinuria 12 meses	14.43	18.50	2.30	89.00	3.74	5.27	19.95
Proteinuria 18 meses	10.43	14.41	2.08	56.00	3.02	3.89	14.45
Pr/Cr U inicial	5.45	2.39	2.16	13.00	3.70	5.10	6.40
Pr/Cr U 1 mes	4.01	2.43	0.17	13.00	2.76	3.78	4.95
Pr/Cr U 3 meses	2.25	1.67	0.08	6.10	0.40	2.10	4.10
Pr/Cr U 6 meses	1.18	1.47	0.11	7.50	0.21	0.71	1.77
Pr/Cr U 12 meses	0.77	0.89	0.08	3.40	0.17	0.33	0.98
Pr/Cr U 18 meses	0.67	1.04	0.08	4.70	0.17	0.21	0.67
Prot/Cr= Índice proteínas/creatinina en orina							

**Tabla 3. Colesterol y triglicéridos en sangre en el seguimiento a 18 meses (mg/dL)**

	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Percentiles		
					25	50 (Mediana)	75
Colesterol inicial	349.13	111.90	0.17	578.10	267.00	367.90	404.00
Colesterol 1 mes	276.13	76.86	116.00	455.00	243.00	276.00	336.00
Colesterol 3 meses	219.25	66.20	107.30	343.00	176.00	198.70	287.40
Colesterol 6 meses	198.71	78.46	88.90	423.00	145.00	179.00	256.80
Colesterol 12 meses	187.96	70.95	78.00	400.00	137.00	176.00	222.00
Colesterol 18 meses	177.24	65.93	89.00	387.00	133.00	165.00	203.40
Triglicéridos inicial	334.10	121.79	127.00	701.00	260.00	333.00	405.00
Triglicéridos 1 mes	268.12	101.16	60.00	417.70	205.00	276.00	367.00
Triglicéridos 3 meses	187.49	70.84	68.00	356.00	137.00	177.00	254.00
Triglicéridos 6 meses	156.17	69.39	50.00	367.90	118.00	151.00	187.00
Triglicéridos 12 meses	149.18	73.69	52.00	367.00	98.00	134.50	198.00
Triglicéridos 18 meses	146.35	91.74	59.00	613.00	98.00	133.00	168.00

**Tabla 4. Albúmina en sangre en el seguimiento a 18 meses (g/L)**

	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Percentiles		
					25	50 (Mediana)	75
Albúmina inicial	1.80	0.52	0.97	3.10	1.28	1.87	2.10
Albúmina 1 mes	2.53	0.78	1.58	4.30	1.89	2.10	3.04
Albúmina 3 meses	3.21	0.97	1.41	4.80	2.17	3.24	4.02
Albúmina 6 meses	3.64	0.81	1.87	4.90	3.10	3.90	4.19
Albúmina 12 meses	3.57	0.88	1.64	4.99	2.95	3.98	4.17
Albúmina 18 meses	3.64	0.89	1.64	4.78	3.00	3.94	4.24

**Tabla 5. Características de los pacientes según la forma de tratamiento.**

Variable	CsA	CsA + Prednisona	p
Edad (años)	3.9 ± 1.7	4.7 ± 1.5	0.153
Cortico dependencia	6 (42.9%)	13 (46.4%)	0.826
Cortico resistencia	7 (50.5%)	15 (53.6%)	0.827
Hipertensión arterial	1 (7.1%)	6 (21.4%)	0.242
Hematuria	3 (21.4%)	2 (7.1%)	0.178
Se usó prueba t de student para muestras independientes Se consideraron significativos valores de p<0.05			

**Tabla 6. Respuesta en los pacientes según el tipo de tratamiento**

Variable	CsA N (%)	CsA + Prednisona N (%)	p
Remisión completa	8 (57.1%)	13 (46.4%)	0.513
Remisión parcial	4 (28.6%)	12 (42.9%)	0.369
Resistencia	2 (14.3%)	3 (10.7%)	0.736

Se usó prueba t de student para muestras independientes  
Se consideraron significativos valores de p<0.05

**Tabla 7. Depuración de creatinina en el seguimiento a 18 meses según tipo de tratamiento (ml/min/1.73m<sup>2</sup>SC)**

Variable	CsA		CsA + Prednisona		p
	Media	DS	Media	DS	
DCr inicial	206.34	98.03	211.88	87.26	0.853
DCr 1 mes	171.75	69.71	185.72	71.59	0.551
DCr 3 meses	159.79	54.18	156.11	62.20	0.852
DCr 6 meses	138.22	39.87	121.68	36.18	0.184
DCr 12 meses	128.55	39.96	118.06	25.87	0.383
DCr 18 meses	121.36	31.03	113.76	17.42	0.313

Se usó prueba t de student para muestras independientes  
Se consideraron significativos valores de p<0.05

**Tabla 8. Proteinuria (mg/m<sup>2</sup>/h) e índice Proteína/Creatinina en orina en el seguimiento a 18 meses según el tipo de tratamiento**

Variable	CsA		CsA + Prednisona		p
	Mediana	IIC	Mediana	IIC	
Proteinuria inicial (mg/m <sup>2</sup> /h)	97.20	57.60	80.00	38.05	0.396
Proteinuria 1 mes (mg/m <sup>2</sup> /h)	66.05	50.00	57.80	49.85	0.888
Proteinuria 3 meses (mg/m <sup>2</sup> /h)	36.65	31.88	35.35	45.66	0.764
Proteinuria 6 meses (mg/m <sup>2</sup> /h)	15.50	37.55	17.20	21.36	0.696
Proteinuria 12 meses (mg/m <sup>2</sup> /h)	5.17	21.06	5.27	14.12	0.841
Proteinuria 18 meses (mg/m <sup>2</sup> /h)	4.09	14.07	3.84	6.71	0.439
Pr/Cu U inicial	5.40	3.09	4.63	2.15	0.125
Pr/Cu U 1 mes	4.27	2.96	3.04	2.83	<b>0.020*</b>
Pr/Cu U 3 meses	3.12	2.52	1.84	2.74	0.069
Pr/Cu U 6 meses	1.13	2.14	0.45	0.67	0.117
Pr/Cu U 12 meses	0.89	1.90	0.25	0.39	0.058
Pr/Cu U 18 meses	0.51	1.50	0.18	0.17	0.011

Pr/Cr U= Índice proteínas / creatinina en orina  
IIC= Intervalo intercuartilar  
Se usó U de Mann Whitney y se consideraron significativos valores de p<0.05

**Tabla 9. Lípidos en sangre en el seguimiento a 18 meses según tipo de tratamiento (mg/dL)**

Variable	CsA		CsA + Prednisona		p
	Media	DS	Media	DS	
Colesterol inicial (mg/dL)	366.71	129.62	339.72	105.48	0.473
Colesterol 1 mes (mg/dL)	310.50	76.81	258.49	73.55	<b>0.039*</b>
Colesterol 3 meses (mg/dL)	245.04	77.55	207.45	58.29	0.086
Colesterol 6 meses (mg/dL)	239.01	96.11	175.74	59.23	<b>0.037*</b>
Colesterol 12 meses (mg/dL)	218.20	51.25	168.81	72.39	<b>0.028*</b>
Colesterol 18 meses (mg/dL)	217.74	70.65	155.36	54.17	<b>0.003*</b>
Triglicéridos inicial (mg/dL)	385.74	142.94	307.58	105.41	0.051
Triglicéridos 1 mes (mg/dL)	275.30	106.65	259.51	98.02	0.635
Triglicéridos 3 meses (mg/dL)	203.24	73.50	173.60	61.85	0.177
Triglicéridos 6 meses (mg/dL)	194.24	75.06	133.04	54.61	<b>0.004*</b>
Triglicéridos 12 meses (mg/dL)	197.14	71.21	117.43	44.85	<b>0.001*</b>
Triglicéridos 18 meses (mg/dL)	195.03	131.96	117.79	45.96	0.051
Se usó prueba t de student para muestras independientes					
Se consideraron significativos valores de $p < 0.05$					

**Tabla 10. Albúmina en sangre en el seguimiento a 18 meses según el tipo de tratamiento (g/L)**

Variable	CsA		CsA + Prednisona		p
	Media	DS	Media	DS	
Albúmina inicial	1.70	0.59	1.88	0.49	0.333
Albúmina 1 mes	2.26	0.60	2.65	0.85	0.108
Albúmina 3 meses	2.55	0.92	3.58	0.81	<b>0.001*</b>
Albúmina 6 meses	3.28	0.98	3.88	0.58	0.059
Albúmina 12 meses	3.16	0.96	3.83	0.73	<b>0.019*</b>
Albúmina 18 meses	3.06	0.95	3.97	0.68	<b>0.001*</b>
Se usó prueba t de student para muestras independientes					
* = Se consideraron significativos valores de $p < 0.05$					

## **DISCUSIÓN**

Al término del presente estudio, se documentó en la población estudiada que no existe una diferencia estadísticamente significativa para inducir una remisión completa o parcial al usar el esquema de monoterapia o el que añade el plus de prednisona. Las respuestas son variadas en todos los trabajos, pero en general los corticodependientes responden mejor, en cuanto a los corticorresistentes la mayoría no obtiene una respuesta de remisión total sino parcial.

Con respecto a los efectos adversos, hay pocos reportes de suspensión de tratamiento por infecciones graves, y en ningún caso empeora la función renal.

Todo lo comentado hasta ahora tiene un nivel de evidencia bajo, porque es observacional, y no hay ensayos doble ciego, multicéntricos y aleatorizados. En algunas series se ha comenzado a tratar pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente con micofenolato sódico porque el síndrome nefrótico corticorresistente sin remisión evoluciona frecuentemente a la insuficiencia renal terminal con diálisis y trasplante renal y para brindar una alternativa terapéutica previa al deterioro funcional grave.

El empleo de ciclosporina supone en la actualidad un tratamiento alternativo en niños nefróticos con proteinuria difícil de controlar. Los efectos de la administración prolongada de ciclosporina en este grupo de enfermos son escasamente conocidos.

Una de las limitantes del presente estudio fue la evaluación de los niveles séricos de ciclosporina ya que la medición en el laboratorio de nuestra unidad no siempre se cuenta con el reactivo.

## **CONCLUSIÓN.**

Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran que no hay una diferencia estadísticamente significativa en la inducción de la remisión completa, parcial o resistencia con el uso de ambos esquemas, sería ideal realizar un estudio a un plazo de tiempo más largo incluyendo otros inmunosupresores.

## HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE/FOLIO:

EDAD:

MASCULINO (1) FEMENINO (2)

PESO: MENOR DE 10 KG (1) 11-20 KG (2) 21-30 KG (3) 31-40 KG (4) 41-50 KG(5) MAS DE 50 KG (6)

TALLA: DENTRO DE PERCENTILAS (1) POR DEBAJO DE PERCENTILAS (2) POR ARRIBA DE PERCENTILAS (3)

	SI (A)	NO (B)
CORTICODEPENDIENTE		
CORTICORRESISTENTE		
HIPERTENSION ARTERIAL		
HEMATURIA MICROSCOPICA		

	AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO DE SN CD o SN CR + biopsia (0)	AL INICIO DE LA CICLOSPORINA (1)	A LOS 3 MESES	A LOS 6 MESES	A LOS 12 MESES	A LOS 18 MESES
TASA DE FILTRADO GLOMERULAR						
PROTEINURIA (MG/M2/HR)						
PrU/CrU						
COLESTEROL						
TRIGLICERIDOS						
ALBUMINA SÉRICA						
HEMATURIA MICROSCOPICA						

	CICLOSPORINA ( DOSIS/ KG)	CICLOSPORINA + PDN ( DOSIS/KG)	NIVELES SERICOS NG/ML
0			
1			
3 MESES			
6 MESES			
12 MESES			
18 MESES			

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES 2020

ACTIVIDAD	AGOSTO 2020	SEPTIEMBRE 2020	OCTUBRE 2020	NOVIEMBRE 2020	DICIEMBRE 2020	ENERO 2021	FEBRERO 2021	MARZO 2021
SELECCIÓN DEL TEMA	<b>RE</b>							
REVISION BIBLIOGRAFICA	<b>RE</b>	<b>RE</b>						
ELABORACION Y REVISION DEL PROTOCOLO		<b>RE</b>						
REGISTRO DE PROTOCOLO ( ENVIO A CLIES)			<b>PR</b>	<b>PR</b>				
APLICACIÓN DE PROTOCOLO					<b>PR</b>			
ANALISIS DE RESULTADOS						<b>PR</b>		
ELABORACION DE DISCUSION Y CONCLUSIONES							<b>PR</b>	
REVISION FINAL							<b>PR</b>	
PRESENTACION DE TESIS								<b>PR</b>

RE: REALIZADO      PR: PROGRAMADO

## **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

El presente trabajo corresponde a una investigación sin riesgo para el paciente con base en el artículo 17 de la Ley Federal de Salud en materia de investigación en nuestro país (Capítulo I/título segundo: de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos: se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio) Debido a que el presente estudio es retrospectivo, analítico, solo se revisaran los registros asentados en los expedientes clínicos y esto no implica riesgo para el paciente, por lo que la categoría es I. Investigación sin riesgo y se mantendrá la confidencialidad de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. J. Ashley Jefferson, Stuart J. Shankland et al. The Pathogenesis of Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2014; (21):408-416.
2. Málaga-Dieiguez L, Bouhassira D, Gipson D, and H. Trachtman. Novel Therapies for FSGS: Preclinical and Clinical Studies. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2015; (22): e1-e6
3. Ihab Mahmoud, Fathi Basuni, Alaa Sabry et al. Single-centre experience with cyclosporin in 106 children with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; (20): 735–742.
4. Arpanalyengar I, Srilekha Karthik, Anil Kumar et al. Cyclosporine in Steroid Dependent and Resistant Childhood Nephrotic Syndrome. *Indian Pediatrics* 2006; (43): 14-19
5. Sinha Manish D, MacLeod Rebeca, Rigby Emma. Treatment of severe steroid-dependent nephrotic syndrome in children with tacrolimus. *Nephrol Dial Transplant* 2006; (21): 1848–1854.
6. Prasad N, Manjunath R, Rangaswamy D. Efficacy and Safety of Cyclosporine versus Tacrolimus in Steroid and Cyclophosphamide Resistant Nephrotic Syndrome: A Prospective Study. *Indian Journal of Nephrology*. 2018; (28): 46-52.
7. Griveas Ioannis, Visvardis George, Papadopoulou Dorothea. Effect of Cyclosporine Therapy With Low Doses of Corticosteroids on Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Artif Organs* 2010; (34): 234-237.
8. Choudhry Swati, Arvind Bagga, Pankaj Hari. Efficacy and Safety of Tacrolimus Versus Cyclosporine in Children With Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Am J of Kidney Diseases*. 2009; (53): 760-769.
9. Mendizabal S, Zamora I, Berbel O. Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependent/resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2005; (20): 914–919
10. Sinha Aditi, Gupta Aarti, Kalaivani Mani. Mycophenolate mofetil versus tacrolimus for steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney International*. 2017; (92): 248–257.
11. Aguilar Kitsu María Alejandra, Zepeda Martínez Claudia del Carmen, Ibarra Cazares María de Pilar. Síndrome nefrótico corticorresistente: 15 años de experiencia en el Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2012; 69(5): 411-417
12. Eknoyan Garabed, Lamerie Norbert, Kai-Uwe et al. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Glomerulonephritis. *Kidney International Suppl*. 2012; (2): 163-176.
13. Barnett H.L Edelman, C.M. Jr, Greifer I et al. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *International Study of Kidney Disease in Children The Journal of Pediatr*. 1981; (98): 561—56.
14. Heba-Mostafa, Ahmed et al. Tacrolimus can Induce Remission in Cyclosporine and Mycophenolate mofetil resistant Pediatric Onset Nephrotic Syndrome. *Iranian Journal of Kidney Diseases*. 2019; 13(5): 322-327.
15. Santos F, Malafa S, Cobo A. Tratamiento prolongado con ciclosporina en el síndrome nefrótico del niño. *Nefrología*. 1996; 5(16): 452-466.

