



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

“FACTORES ASOCIADOS A RECAÍDAS EN  
PACIENTES CON SÍNDROME NEFRÓTICO  
IDIOPÁTICO TRATADOS CON INHIBIDORES DE  
CALCINEURINA.”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

† Dra. Alejandra Molina Sánchez

TUTORES:

Dr. Saúl Valverde Rosas  
Dra. en C. María Inés del Pilar García Roca



CIUDAD DE MÉXICO FEBRERO 2023



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

**HOJA DE FIRMAS  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ  
JUNIO 2022**

**DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**



**DR. SAÚL VALVERDE ROSAS  
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA  
TUTOR ACADÉMICO**



**DRA. en C. MARÍA INÉS DEL PILAR GARCÍA ROCA  
QUÍMICO C EN I.D.N.M.M.O.  
ASESORA METODOLÓGICA**

A mis padres, Angélica y Alejandro, por ellos me he convertido en la mujer que soy  
hoy en día.

A mi hermano, Héctor, quien me ha enseñado que “la vida nunca va a estar bien,  
pero se trata de hacerla bien”.

A mi familia, porque en cada paso que doy han estado ahí para apoyarme y por  
ellos soy valiente.

A Carlita y Benito, quienes han sido un apacho al corazón en los momentos más  
difíciles.

A mis maestros pequeños, los niños, por quienes me seguiré esforzando cada día.

A mis grandes maestros, el Dr. Saúl Valverde, quien me ha inspirado a dar la  
mejor versión de mí misma, y a la Dra. Roca, quien me ha inspirado un nuevo  
gusto por la investigación.

## CONTENIDO

<b>MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>5</b>
<b>ANTECEDENTES .....</b>	<b>12</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>13</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>14</b>
<b>JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>14</b>
<b>HIPÓTESIS .....</b>	<b>14</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>15</b>
<b>METODOLOGÍA.....</b>	<b>15</b>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....</b>	<b>16</b>
<b>DESCRIPCIÓN DE VARIABLES .....</b>	<b>17</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>18</b>
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>24</b>
<b>CONCLUSIÓN .....</b>	<b>26</b>
<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....</b>	<b>28</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>28</b>
<b>LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....</b>	<b>32</b>

## MARCO TEÓRICO

El síndrome nefrótico es una patología en la cual ocurre pérdida de proteínas a través de la orina. La proteinuria significativa genera hipoalbuminemia y desencadena una serie de eventos fisiopatológicos que resultan en edema e hiperlipidemia por lo que estas condiciones también se consideran características del síndrome nefrótico (1,5).

El síndrome nefrótico es la patología renal más frecuente en pediatría y se estima que la incidencia es 2 en 100,000 niños (1,4). De acuerdo a la etiología se clasifica en síndrome nefrótico primario (o idiopático), en ausencia de una enfermedad sistémica, y síndrome nefrótico secundario, cuando se identifica alguna patología causante de la afección glomerular (como lupus eritematoso sistémico o infección crónica por hepatitis B) (5). El síndrome nefrótico idiopático (SNI) es la forma más frecuente de síndrome nefrótico, representando el 90% de los casos en niños entre 1 y 10 años y 50% en mayores de 10 años (5).

En el síndrome nefrótico, la proteinuria es causada por un aumento en la permeabilidad de la membrana de filtración glomerular conformada por el endotelio fenestrado, la membrana basal glomerular y el diafragma podocitario (11). Las lesiones histopatológicas más frecuentemente asociadas a síndrome nefrótico son cambios mínimos, que se puede observar como borramiento de los procesos podocitarios en microscopía electrónica, glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GSFS) y proliferación mesangial difusa (PMD).

Se han planteado distintos mecanismos fisiopatológicos causantes del síndrome nefrótico, aunque no se ha dilucidado si se trata del espectro de una misma enfermedad o de patologías distintas. Se han identificado mutaciones en genes responsables de la estructura y función de los podocitos, como las proteína del diafragma podocitario NPHS1 (nefrina) y NPHS2 (podocina). Así mismo, se ha planteado la existencia de un factor circulante que genera cambios en la permeabilidad de la membrana de filtración. Se ha evidenciado la recurrencia de proteinuria posterior a un trasplante renal en pacientes con síndrome nefrótico y GSFS, y la inducción de proteinuria en modelos animales experimentales cuando se transfunden con plasma de pacientes con síndrome nefrótico (12).

Los niños con síndrome nefrótico suelen presentarse con edema periorbital, en extremidades inferiores, genitales, ascitis, y en casos graves anasarca, derrame pleural o pericárdico y edema pulmonar. Existen dos teorías acerca de la fisiopatología del edema en el síndrome nefrótico, ninguna de las cuáles explica por completo todos los escenarios clínicos. La teoría del “underfill” propone que la pérdida de proteínas a través de la orina genera hipoalbuminemia, causando disminución de la presión oncótica de los capilares y por consiguiente la fuga de líquido intravascular al intersticio y la depleción del volumen intravascular. En cambio, la teoría del “overfill” propone que la pérdida de proteínas a través de la orina genera la retención de sodio secundario a la activación de los canales EnaC (independientes de aldosterona), que tiene como consecuencia la expansión del volumen intravascular, aumento de la presión osmótica capilar y, por lo tanto, fuga de líquido al intersticio (12).

El diagnóstico de síndrome nefrótico se establece con la presencia de proteinuria en rango nefrótico ( $> 40\text{mg/m}^2/\text{h}$  o  $50\text{ mg/kg/día}$ ) e hipoalbuminemia  $< 2.5\text{g/dl}$ . El método más sensible para medir la excreción de proteínas es con una muestra de orina de 24 horas; sin embargo en niños pequeños es complicado obtener la muestra completa, por lo que se utiliza la relación proteína/creatinina (PCR por sus siglas en inglés) con un punto de corte  $\geq 2\text{mg/mg}$  en la primera orina de la mañana (2). De acuerdo con la guías KDIGO es aceptable utilizar tiras reactivas para establecer el diagnóstico de proteinuria en rango nefrótico (proteínas  $\geq +++$ ); sin embargo es importante recordar que las tiras reactivas únicamente miden la concentración de albumina y no otras proteínas de bajo peso molecular (1,2).

Dentro del abordaje de pacientes con síndrome nefrótico se deben de solicitar pruebas de función renal y perfil de lípidos. La función renal no suele estar alterada en pacientes con síndrome nefrótico idiopático al momento de presentación; sin embargo, la lesión renal aguda (LRA) es una complicación frecuente en pacientes con síndrome nefrótico que se encuentran hospitalizados por alguna infección o en pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente. En el perfil de lípidos es frecuente la elevación de colesterol total y triglicéridos. La hiperlipidemia es una respuesta de los hepatocitos ante la reducción de la presión oncótica en los capilares, incrementando la producción de apolipoproteína B. Dentro del abordaje de síndrome nefrótico, se deben descartar causas secundarias y, de

acuerdo al contexto clínico, solicitar niveles de complemento, ANA, serología para hepatitis B, C y VIH (5).

No todos los pacientes con síndrome nefrótico requieren una biopsia renal para completar el abordaje. Un reporte del Estudio Internacional de Enfermedades Renales en los Niños (ISKDC por sus siglas en Inglés) demostró que los hallazgos histopatológicos están fuertemente asociadas con la respuesta a corticoesteroides, con remisión posterior a 4 semanas de tratamiento en el 93% de los niños con cambios mínimos, 30% con GSFS y 55% con PMD (7). De igual forma, se han asociado algunos factores clínicos y de laboratorio con las características histopatológicas, por lo que se recomienda el inicio de tratamiento con corticoesteroides sin una biopsia renal previa en pacientes que cumplen las siguientes características (8):

- Mayores de 1 año y menores de 12 años.
- Sin hipertensión, hematuria o elevación de creatinina.
- Niveles de complemento normales.

En el curso de la enfermedad está indicada una biopsia renal en todos los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente y con exposición prolongada (> 2-3 años) a inhibidores de calcineurina (1).

Los corticoesteroides son el tratamiento de primera línea en el síndrome nefrótico. El régimen estándar es prednisona a 60mgm<sup>2</sup>día (máximo de 60 mg/día) por 4 semanas, seguido de 4 semanas de prednisona a 40mgm<sup>2</sup> en días alternos. El 90% de los pacientes con síndrome nefrótico idiopático responderán al primer ciclo de esteroides en 4 semanas. La respuesta inicial al primer ciclo de esteroides se relaciona con la morbilidad y mortalidad de los pacientes, por lo que el síndrome nefrótico se clasifica de acuerdo a la respuesta inicial al tratamiento de primera línea en (1) :

- 1) Síndrome nefrótico corticosensible, en el cual hay una remisión de la proteinuria con dosis estándar de prednisona (60mgm<sup>2</sup>día) durante 4 semanas. A los pacientes que remiten posterior a 6 semanas de tratamiento con prednisona en la misma dosis (con o sin bolos adicionales de metilprednisolona) se les denomina respondedores tardíos y deben tratarse como síndrome nefrótico corticosensible.
- 2) Síndrome nefrótico corticorresistente, en el cual no se alcanza la remisión completa después de 4 a 6 semanas de tratamiento con prednisona a 60mgm<sup>2</sup>día.

- 3) Síndrome nefrótico corticodependiente, en el cual hay una recaída durante el tratamiento con prednisona en días alternos o en los primeros 15 días después de haberla suspendido.

El síndrome nefrótico tiene un curso crónico, alternando periodos de recaídas con periodos de remisión. En la mayoría de los casos se resuelve de manera espontánea después de la pubertad; sin embargo en 15-20% puede persistir hasta la edad adulta. Entre el 80 y 90% de los niños con síndrome nefrótico corticosensible tendrán al menos una recaída posterior a la remisión, y el 50% de estos niños harán recaídas frecuentes, es decir dos o más recaídas en 6 meses o cuatro o más recaídas en 12 meses (1).

Se han estudiado distintos esquemas de administración de prednisona comparando la eficacia para disminuir la frecuencia de las recaídas (y por lo tanto el pronóstico a largo plazo) y los efectos adversos. Los distintos estudios han demostrado que la administración de un ciclo largo de prednisona (6-4 meses) comparado con un ciclo corto (8-12 semanas) podría retrasar la primera recaída; sin embargo a largo plazo no modifica la frecuencia de las recaídas (1). En un ensayo clínico aleatorizado doble ciego se demostró que no existen diferencias significativas en cuanto a la incidencia de síndrome nefrótico de recaídas frecuentes, de síndrome nefrótico corticodependiente y de inicio de tratamiento inmunosupresor diferente a esteroides cuando se usa un ciclo corto (8 semanas) o un ciclo largo (16 semanas) de esteroides (13). Aunque en este estudio no se demostró una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la incidencia de efectos adversos en los dos grupos, la evidencia actual en otras patologías sugiere que el riesgo de efectos adversos de los esteroides está directamente relacionado con la duración del tratamiento y la dosis acumulada, por lo que se considera más seguro la administración de un ciclo corto (1, 13).

El diagnóstico de síndrome nefrótico corticorresistente se establece cuando no se alcanza una remisión completa posterior a 6 semanas de tratamiento con esteroides. Se recomienda realizar una biopsia renal y, si están disponibles, pruebas genéticas lo antes posible al realizar el diagnóstico de síndrome nefrótico corticorresistente (SNCR). Los pacientes con una causa genética de SNCR no se beneficiarán de tratamiento inmunosupresor y estarán expuestos a sufrir efectos adversos. La mayoría de las causas genéticas progresan a enfermedad renal crónica (ERC) y deben tratarse de forma

conservadora. Las pruebas genéticas son de especial importancia en pacientes con antecedentes heredofamiliares de proteinuria, hematuria o ERC de origen desconocido y en aquellos con manifestaciones clínicas extrarrenales sugestivas de algún síndrome. La biopsia renal ayuda a excluir causas secundarias de síndrome nefrótico, como una nefropatía membranosa, y confirma el diagnóstico de una podocitopatía primaria (cambios mínimos, GSFS y PMD); asimismo permite visualizar algunos factores pronósticos como atrofia tubular, fibrosis intersticial y glomeruloesclerosis (14).

El tratamiento para pacientes con SNCR representa un gran reto ya que es una patología heterogénea y el tratamiento conlleva un riesgo importante de efectos adversos. El tratamiento de primera línea del SNCR son los inhibidores de calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) y deben iniciarse al momento de establecer el diagnóstico de SNCR (14). Al unirse a su receptor, los inhibidores de calcineurina (ICN), inhiben la transcripción de genes que codifican para citocinas como IL2, TNF-alfa, IL3, IL4, interferón gamma y factor estimulante de macrófagos; el resultado final es la disminución en la proliferación de linfocitos T (15).

Algunos ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que la eficacia y perfil de seguridad de los ICN es mayor que el de micofenolato y ciclofosfamida para alcanzar la remisión de la enfermedad (16). No se ha encontrado evidencia a favor del uso de tacrolimus o ciclofosfamida en cuanto al porcentaje de pacientes que alcanzan la remisión (17). El riesgo de nefrotoxicidad es similar para ambos, aunque si difieren en otros efectos adversos; por ejemplo, la ciclofosfamida causa hipertricosis y el tacrolimus alteraciones en el metabolismo de la glucosa; consecuentemente se recomienda individualizar la elección de ICN de acuerdo al perfil del paciente (1).

Entre el 50-70% de los pacientes con SNCR tratados con ICN presentarán una remisión en un tiempo variable (semanas a meses). Se recomienda discontinuar los ICN después de 12 a 24 meses de haber alcanzado la remisión y si no han alcanzado la remisión después de 6 meses de tratamiento. El efecto terapéutico y la toxicidad de ciclosporina y tacrolimus depende de los niveles séricos, por lo que se deben medir semanalmente hasta alcanzar los niveles establecidos y posteriormente cada 1-3 meses. Los niveles séricos de ciclosporina reportados en los ensayos clínicos son muy variables, sin embargo las guías del 2020 de la IPNA (Asociación Internacional de Nefrología Pediátrica)

recomiendan mantener niveles entre 80-120ng/ml. Asimismo recomiendan mantener los niveles de tacrolimus entre 4-6 ng/ml (14).

La nefrotoxicidad es el efecto adverso mas significativo de los ICN que se manifiesta como una lesión renal aguda, reversible al reducir la dosis o suspender el medicamento, y daño renal crónico irreversible. La mayoría de la información publicada acerca de los efectos nefrotóxicos de los ICN es sobre la cicloporina porque ha estado en uso durante más tiempo. La lesión renal aguda (LRA) es causado por vasoconstricción de las arteriolas aferente y eferente, causando disminución del flujo renal y de la tasa de filtración glomerular. Se cree que la vasoconstricción es causada por disfunción endotelial causando un desequilibrio entre la producción de vasodilatadores (prostaglandinas y óxido nítrico) y vasoconstrictores (endotelina y tromboxono); en la biopsia renal se puede observar arteriopatía aguda y vacuolas en las células tubulares. (18). En la enfermedad renal crónica por ICN se pueden observar cambios isquémicos manifestados como glomeruloesclerosis, vacuolización y atrofia tubular y esclerosis intersticial (19). Por lo anterior, no se recomienda el uso de ICN en pacientes con tasa de filtrado glomerular disminuida o hipertensión arterial descontrolada (14).

Dentro del tratamiento de SNCR se incluyen los fármacos que bloquean el eje renina-angiotensina-aldosterona y tienen un efecto antiproteinúrico: los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los bloqueadores de angiotensina II (ARA). Se recomienda el inicio de IECAs o ARAs al momento de hacer el diagnóstico de SNCR; sin embargo se deben suspender de maner inmediata en paciente que presentan depleción intravascular (secundaria a hipoalbuminemia, edema, vómitos o diarrea), LRA o hiperkalemia (14).

El tratamiento del síndrome nefrótico corticodependiente (SNCD) y de recaídas frecuentes (SNRF) es controversial. Estos pacientes requieren tratamiento con esteroides por tiempo prolongado y alrededor del 50% presentan efectos adversos severos derivados del tratamiento como obesidad, osteoporosis, falla del crecimiento e hipertensión en la edad adulta (1, 20). Se han realizado distintos ensayos clínicos comparando la efectividad de esteroides y fármacos inmunosupresores distintos a esteroides para disminuir las recaídas en pacientes con SNCD y SNRF, encontrando una mayor efectividad de los últimos (21). Asimismo distintas guías buscan limitar la toxicidad de los esteroides y

recomiendan el uso de otros fármacos inmunosupresores, sobre todo en aquellos pacientes que presentan efectos adversos (1). Aunque no existe evidencia para recomendar algún fármaco sobre otro, algunos estudios retrospectivos sugieren que los agentes alquilantes, como la ciclofosfamida, pudieran ser más efectivos para mantener un periodo libre de recaídas en pacientes con SNRF en comparación con aquellos con SNCD (22). Los ICN demostraron ser igual de efectivos que los agentes alquilantes durante el tratamiento, sin embargo las recaídas al discontinuar los ICN son más frecuentes (21).

Las complicaciones del síndrome nefrótico se dividen en aquellas derivadas directamente de la enfermedad y aquellas derivadas del tratamiento inmunosupresor (1). Las infecciones son una complicación frecuente del síndrome nefrótico y la causa más frecuente de mortalidad. El riesgo incrementado de infecciones se debe a pérdida de inmunoglobulinas (principalmente IgG) y factores del complemento (Factores B y D) a través de la orina, así como función alterada de linfocitos T y uso de agentes inmunosupresores (23). Por la fisiopatología de la enfermedad, estos pacientes son principalmente susceptibles a infección por bacterias encapsuladas por lo que es de vital importancia la aplicación de vacunas contra pneumococo, meningococo y *haemophilus influenzae*. Asimismo se recomienda la vacunación anual contra el virus de la influenza y evitar la administración de vacunas de virus vivos atenuados (14). Dependiendo de la serie, las infecciones más frecuentemente reportadas son peritonitis bacteriana primaria, neumonía, bacteriemia y celulitis (24).

El síndrome nefrótico se considera un estado de hipercoagulabilidad por causa multifactorial. Se ha demostrado un incremento en la agregación plaquetaria, aumento en la producción de factores protrombóticos (factor V, factor VIII y fibrinógeno) y pérdida urinaria de factores antitrombóticos (antitrombina III, proteínas C y proteína S). Algunos factores de riesgo adicionales incluyen la colocación de catéteres para hemodiálisis o administración de fármacos, inmovilización e infección activa (23). Se estima que alrededor de 3% de los pacientes con síndrome nefrótico sufren un evento trombotico, sin embargo no se recomienda el tratamiento anticoagulante profiláctico (23,14).

Otra complicación rara pero grave es la LRA causada por depleción del volumen intravascular, infecciones y uso de medicamentos nefrotóxicos, como diuréticos e inhibidores de ciclosporina (23).

## ANTECEDENTES

Entre el 80-90% de los pacientes con síndrome nefrótico idiopático sufrirán al menos una recaída después de haber alcanzado la remisión; de éstos, la mitad desarrollará síndrome nefrótico de recaídas frecuentes (SNRF) o síndrome nefrótico corticodependiente (SNCD) (1). Por otro lado, el 70% de los pacientes que alcanzan la remisión con ICN presentan una recaída en los primeros 6-12 meses después de discontinuar el tratamiento (14).

Una recaída se define como recurrencia de la proteinuria en rango nefrótico en un paciente que previamente había alcanzado la remisión parcial o completa. Se utilizan los siguientes puntos de corte (1,14) :

- $\geq 3+$  por 3 días consecutivos o  $\geq 1+$  por 7 días.
- $\geq 2\text{mg/mg}$  de la relación proteína/creatinina en la primera orina de la mañana.

El tratamiento inicial de una recaída incluye prednisona a  $60\text{mg}/2\text{día}$  hasta alcanzar la remisión de la proteinuria por 3 días consecutivos; posteriormente se deberá reducir la prednisona a  $40\text{mg}/2\text{día}$  en días alternos por 4 semanas. Lo anterior aplica en pacientes que se encuentran en tratamiento con ICN o en los que se han suspendido posterior a la remisión (14).

Se han descrito algunos parámetros clínicos e histopatológicos presentes al momento del diagnóstico de síndrome nefrótico idiopático que pudieran predecir el riesgo de sufrir recaídas frecuentes; sin embargo no se ha establecido alguna con suficiente valor estadístico o significancia clínica (14). En un estudio publicado en 1996, Takeda et. al. analizaron los factores asociados a recaídas en pacientes con síndrome nefrótico idiopático corticosensible, encontrando que la edad ( $< 7$  años al momento del diagnóstico) y las proteínas séricas totales al momento del diagnóstico del síndrome nefrótico se relacionaban con un mayor riesgo de sufrir recaídas; sin embargo otros estudios no encontraron una relación entre hipoalbuminemia y el riesgo de sufrir recaídas frecuentes (25, 26). En otros estudios se ha asociado el peso bajo al nacimiento con glomerulosclerosis focal y segmentaria (GSFS) en la biopsia renal y el riesgo incrementado de desarrollar SNCD o SNRF (27). En el año 2000, Takeda et.al. realizaron un estudio retrospectivo en pacientes con síndrome nefrótico corticosensible encontrando

que el haber presentado una recaída dentro del primer año del diagnóstico de síndrome nefrótico era un predictor de recaídas subsecuentes (28).

Una gran proporción de las recaídas están asociadas a eventos infecciosos y aunque el sistema inmune y neuroendócrino seguramente juegan un papel importante en esta relación, se desconoce el mecanismo exacto y causa de las recaídas del síndrome nefrótico. Algunos autores han incluso sugerido una relación con eventos que generan estrés mental, incluyendo las visitas de seguimiento en la consulta externa, y la exacerbación de rinitis alérgica (29, 30). A pesar de esto, en la mayoría de las recaídas no se identifica un factor desencadenante (1). Takahashi et. al. realizaron un estudio retrospectivo en pacientes con síndrome nefrótico corticodependiente y de recaídas frecuentes con el objetivo de identificar factores desencadenantes de las recaídas registrados en los expedientes clínicos y la proporción de pacientes que presentan una recaída previa a la visita de seguimiento. Encontraron que el 31.3% de las recaídas estaban asociadas a un evento desencadenante, siendo el más frecuente el resfriado común (52%) (29).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La evolución del síndrome nefrótico idiopático es crónico y recurrente, ya que la mayoría de los niños presentan al menos una recaída posterior a la remisión inicial. Alrededor del 50% de estos niños sufren recaídas frecuentes, aún cuando están recibiendo tratamiento con fármacos inmunosupresores. Estos pacientes se encuentran en mayor riesgo de presentar complicaciones asociadas al síndrome nefrótico, incluyendo la progresión a enfermedad renal crónica, y complicaciones asociadas al tratamiento con fármacos inmunosupresores.

Aunque la presentación clínica es similar en la mayoría de los pacientes, el síndrome nefrótico idiopático es una patología heterogénea en cuanto a la evolución y pronóstico. Es por eso que dentro del síndrome nefrótico es importante conocer: ¿Qué explica la variabilidad de cada paciente en la frecuencia de las recaídas y la respuesta al tratamiento? ¿Qué desencadenantes propician las recaídas?

La literatura actual se ha enfocado en estudiar el efecto de distintos fármacos en la frecuencia de las recaídas y pronóstico de los pacientes con síndrome nefrótico; sin embargo poco se ha estudiado acerca de los factores clínicos, bioquímicos e histopatológicos que podrían asociarse a un mayor riesgo de presentar recaídas frecuentes. Asimismo se han identificado los eventos infecciosos como el principal desencadenante de las recaídas; sin embargo en la mayoría de los casos no es posible identificar un factor desencadenante.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Qué factores clínicos, bioquímicos e histopatológicos están asociados con recaídas en pacientes con síndrome nefrótico corticodependiente, corticorresistente y de recaídas frecuentes tratados con inhibidores de calcineurina?

## **JUSTIFICACIÓN**

El síndrome nefrótico idiopático es la patología renal más frecuente en pediatría. Esta patología conlleva a una importante morbilidad por complicaciones propias de la enfermedad y derivadas del tratamiento, que muchas veces persisten hasta la edad adulta. Existen pocos estudios acerca de los factores relacionados con un riesgo mayor de desarrollar recaídas del síndrome nefrótico. El conocer estos factores permitiría plantear nuevas estrategias terapéuticas con el fin de prevenir las recaídas y reducir la exposición a esteroides y los efectos adversos relacionados a los mismos.

## **HIPÓTESIS**

En pacientes pediátricos con síndrome nefrótico corticodependiente, corticorresistente y de recaídas frecuentes, las diferencias en factores clínicos, bioquímicos e histopatológicos están asociados a un mayor riesgo de recaídas en los dos primeros años posteriores al inicio del tratamiento con inhibidores de calcineurina.

## OBJETIVOS

### General

Identificar factores clínicos, de laboratorio e histopatológicos que podrían asociarse a un mayor riesgo de recaídas en pacientes con síndrome nefrótico corticodependiente, corticorresistente y de recaídas frecuentes tratados con inhibidores de calcineurina.

### Específicos

Determinar la relación que existe entre la frecuencia de recaídas y el tipo de presentación de síndrome nefrótico.

Determinar la relación que existe entre la frecuencia de recaídas y el tipo histopatológico en el síndrome nefrótico.

Determinar la relación que existe entre el uso de fármacos antiproteinúricos y las recaídas de síndrome nefrótico.

Determinar la relación que existe entre los eventos infecciosos y las recaídas de síndrome nefrótico idiopático.

Determinar la relación que existe entre los niveles séricos de inhibidores de calcineurina y las recaídas de síndrome nefrótico.

## METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional, de tipo analítico, longitudinal, retrospectivo y retrolectivo. Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico tratados por el servicio de nefrología en el Hospital Infantil de México en el periodo comprendido entre enero 2010 y diciembre 2018. Se incluyó a los pacientes que cumplían los siguientes criterios:

- Pacientes de ambos sexos entre 1 y 18 años de edad.
- Pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico idiopático (definido como la presencia de proteinuria en rango nefrótico e hipoalbuminemia en ausencia de una enfermedad sistémica) y clasificado como corticodependiente, corticorresistente o de recaídas frecuentes (de acuerdo a las definiciones de la guía KDIGO 2020).
- Pacientes que recibieron tratamiento inmunosupresor con esteroides e inhibidores de calcineurina.
- Pacientes que contaban con una biopsia renal.

Se excluyeron los pacientes que cumplían con los siguientes criterios:

- Pacientes con síndrome nefrótico corticosensible.
- Pacientes que recibieron tratamiento con otros inmunosupresores diferentes a esteroides e inhibidores de calcineurina.
- Pacientes con enfermedades glomerulares secundarias.

Se eliminaron a los pacientes que cumplían los siguientes criterios:

- Pacientes con expediente incompleto o extraviado.
- Defunción antes de cumplir el periodo de seguimiento.
- Pacientes con pérdida de seguimiento durante el periodo de seguimiento.
- Pacientes con falla hepática o insuficiencia cardiaca.

Se recolectó información de los expedientes clínicos, comenzando el periodo de seguimiento a partir de la fecha de inicio del tratamiento con inhibidores de calcineurina y durante 2 años. Se incluyeron mediciones de las variables (descritas en el apartado *Descripción de Variables*) a las 4 semanas, 12 semanas (3 meses), 24 semanas (6 meses), 48 semanas (12 meses), 72 semanas (18 meses) , 96 semanas (24 meses) y al momento de cada recaída.

Se agrupó a los pacientes de acuerdo al número de recaídas que presentaron durante el periodo de seguimiento y en relación con cada variable.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las variables cualitativas fueron expresadas como frecuencias y porcentajes. Con respecto a las variables cuantitativas se determinó un comportamiento de libre distribución a través de las pruebas de normalidad, por lo que fueron reportadas como mediana y rangos intercuartílicos. Se comparó los distintos grupos aplicando la prueba de Kruskal-Wallis. Se tomó como valor significativo una  $p < 0.05$ .

## DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Tabla 1. Descripción de variables.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la medición.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico de síndrome nefrótico idiopático	Cuantitativa, continua	Años
<b>Albúmina sérica</b>	Proteína globular circulante del plasma con un peso molecular de 66.5kDa y responsable de mantener la presión oncótica capilar.	Medición de albúmina sérica reportada por el Laboratorio Central del Hospital Infantil de México Federico Gómez.	Cuantitativa, continua	mg/dl
<b>Proteinuria</b>	Determinación de la excreción urinaria de proteínas medida por tira reactiva, relación albumina/creatinina en la primera orina de la mañana o en muestra de orina de 12 horas.	Proteinuria en rango nefrótico: proteinuria 3+ o 4+ con tira reactiva de orina, $\geq 2\text{mg/mg}$ en la relación albumina/creatinina en la primera orina de la mañana o $\geq 40\text{mg/m}^2/\text{h}$ en muestra de orina de 12 horas.	Cuantitativa, continua	mg/m <sup>2</sup> /h
<b>Niveles séricos de inhibidores de calcineurina</b>	Cantidad de fármaco del grupo inhibidores de calcineurina (tacrolimus o ciclosporina) medidos en plasma.	Medición de niveles séricos de fármacos inhibidores de calcineurina reportada por el Laboratorio Central del Hospital Infantil de México Federico Gómez.	Cuantitativa, continua	ng/ml
<b>Recaída</b>	Recurrencia de la proteinuria en un paciente que había alcanzado la remisión parcial o completa, medida por tira reactiva con $\geq 3+$ en 3 días consecutivos o con relación proteína/creatinina $\geq 2\text{mg/mg}$ en la	Recurrencia de la proteinuria en un paciente que había alcanzado la remisión parcial o completa, medida por tira reactiva con $\geq 3+$ o con relación proteína/creatinina $\geq 2\text{mg/mg}$ en la primera orina de la mañana,	Cuantitativa, discreta	Número de eventos

	primera orina de la mañana, acompañada o no de edema.	acompañada o no de edema.		
<b>Histopatología renal</b>	Muestra de tejido renal obtenido mediante una biopsia percutánea y analizada por microscopía de luz.	Reporte de patología de biopsia renal del Hospital Infantil de México Federico Gómez.	Cualitativa, nominal	a) Enfermedad por cambios mínimos. b) Proliferación mesangial difusa c) Glomeruloesclerosis focal y segmentaria.
<b>Número de eventos infecciosos asociados a recaídas.</b>	Número de recaídas en las que se identifica un evento infecciosos como desencadente.	Número de recaídas en las que se identifica un evento infecciosos previo o concomitante.	Cuantitativa, dicotómica	a) Si b) No
<b>Uso de fármacos antiproteinúricos</b>	Administración de fármacos que actúan sobre el eje renina angiotensina aldosterona: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y/o antagonistas del receptor de angiotensina II.	Uso de fármacos IECA y/o ARA II	Cualitativa, nominal	a) Ninguno b) IECA c) ARA II d) IECA y ARA II

## RESULTADOS

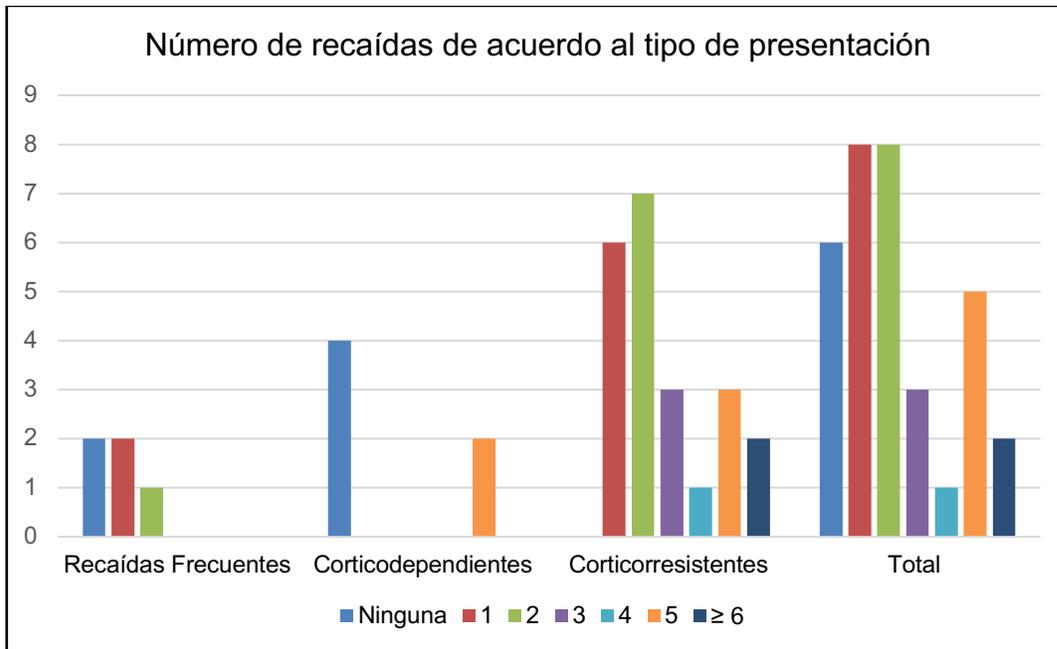
Utilizando la base de datos del Departamento de Bioestadística se documentaron un total de 319 expedientes con diagnóstico de síndrome nefrótico de acuerdo a la clave N04 del CIE 10. De esos 319 pacientes, 108 cumplían los criterios de inclusión. Se excluyó del estudio a 12 pacientes que habían recibido tratamiento inmunosupresor diferente e ICN previo al inicio del periodo de seguimiento (la mayoría recibieron micofenolato), a 29 pacientes por haber recibido ICN por un periodo igual o menor a un año (la mayoría de ellos recibió ciclosporina), a 16 pacientes por haber perdido seguimiento y 18 pacientes con expedientes incompletos o extraviados.

Se incluyó un total de 33 pacientes pediátricos cuyas características demográficas se muestran en la tabla a continuación.

**Tabla 2.** Características demográficas de 33 pacientes pediátricos con síndrome nefrótico incluidos en el estudio. *ICN: inhibidor de calcineurina, CM: cambios mínimos, PMD: Proliferación mesangial difusa, GSFS: Glomeruloesclerosis focal y segmentario, IECA: inhibidor de enzima convertidos de angiotensina, ARA: antagonista del receptor de angiotensina II.*

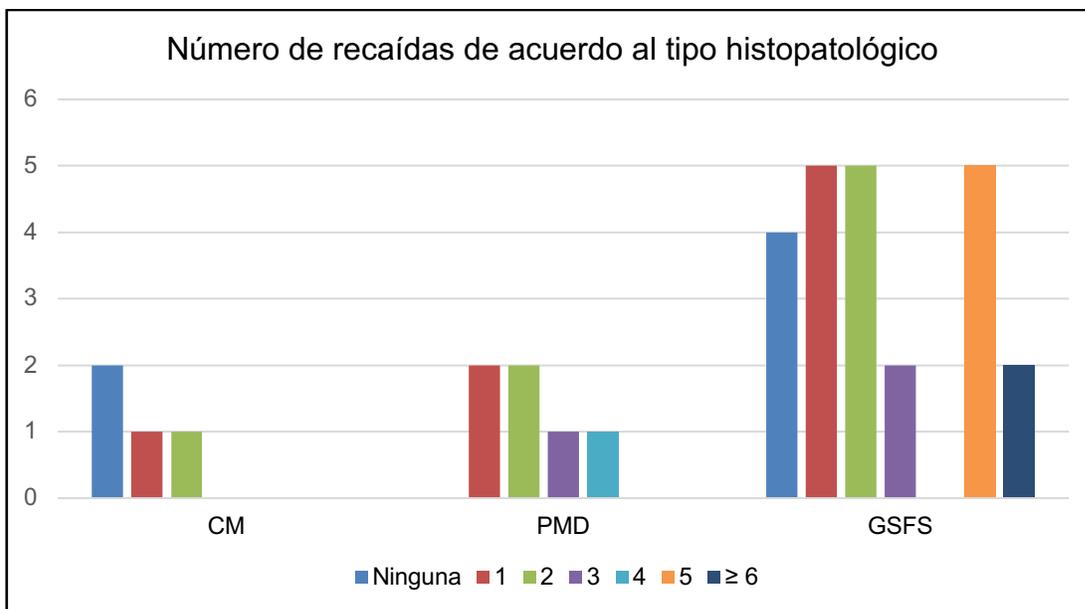
<b>Característica</b>	<b>Recaídas Frecuentes N= 5 (%)</b>	<b>Corticodependientes N=6 (%)</b>	<b>Corticorresistentes N=22 (%)</b>	<b>Total N=33 (%)</b>
<b>Sexo</b>				
Masculino	0	4 (66.7)	16 (72.7)	20 (60.6)
Femenino	5 (100)	2 (33.5)	6 (27.3)	13 (38.4)
<b>Edad al diagnóstico de síndrome nefrótico</b>				
2-5 años	3 (60)	4 (66.7)	16 (72.7)	23(69.7)
6-9 años	1 (20)	1 (16.7)	4 (18.2)	6 (18.2)
10-13 años	1(20)	1 (16.7)	1 (4.5)	3 (9.1)
≥ 14 años	0	0	1 (4.5)	1 (3)
<b>Edad al inicio del tratamiento con ICN</b>				
2-5 años	2 (40)	1 (16.7)	15 (68.2)	18(54.5)
6-9 años	2 (40)	2 (33.3)	3 (13.6)	7(21.1)
10-13 años	1 (20)	3 (50)	3 (13.6)	7(21.1)
≥ 14 años	0	0	1 (4.5)	1(3)
<b>ICN</b>				
Tacrolimus	4 (80)	6 (100)	16 (72.7)	26 (78.8)
Ciclosporina	1 (20)	0	6 (27.3)	7(21.2)
<b>Histopatología</b>				
CM	0	2 (33.3)	2 (9.1)	4 (12.1)
PMD	2 (40)	0	4 (18.2)	6 (18.2)
GSFS	3 (60)	4 (67.7)	16 (72.7)	23 (69.7)
<b>Uso de antiproteinúrico</b>				
IECA	0	2 (33.3)	5 (23)	7(21.2)
ARA	2 (40)	1 (16.7)	4 (18)	7(21.2)
IECA + ARA	1 (20)	3 (50)	7 (32)	11(33.3)
Ninguno	2 (40)	0	6 (27)	8 (24.3)

A continuación, se muestra la distribución del número de recaídas en relación con el tipo de presentación de síndrome nefrótico, el tipo histopatológico y el uso de antiproteinúricos.



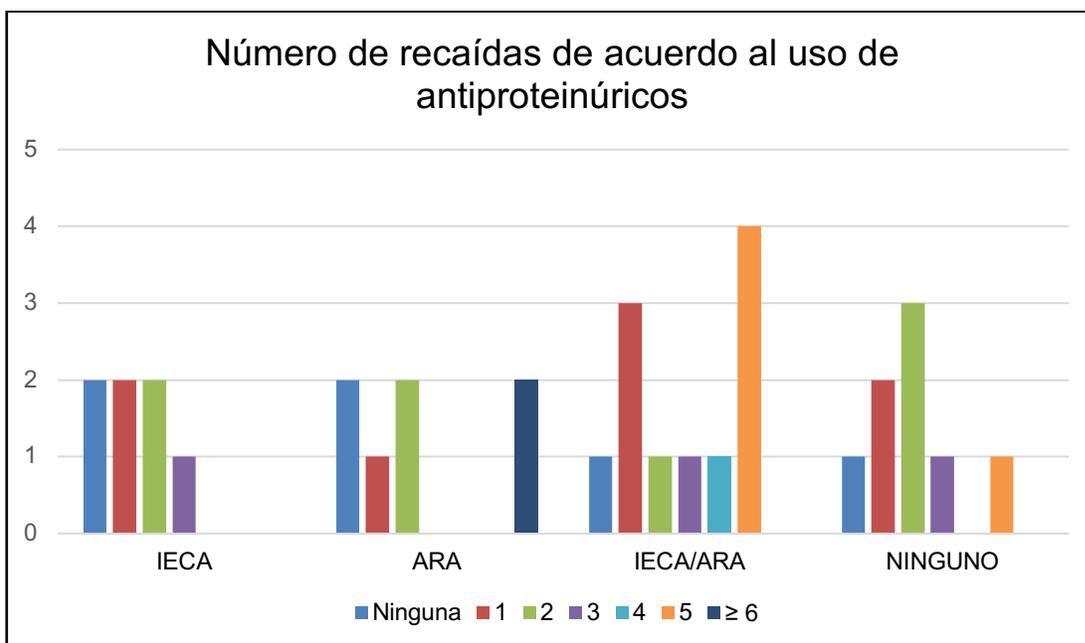
**Figura 1.** Número de recaídas en relación al tipo de presentación de síndrome nefrótico idiopático. Total: distribución de número de recaídas en la N total.

Al comparar el número de recaídas de los pacientes en el grupo con presentación de Recaídas Frecuentes (RF) y el grupo con presentación Corticodependiente (CD), no existe diferencia significativa donde el valor de  $p$  fue de 0.841. Al comparar el número de recaídas en el grupo con RF y el grupo con presentación Corticorresistente (CR), se encontró una diferencia estadísticamente significativa con una  $p = 0.026$ ; y al comparar el grupo CD y el grupo CR el valor de  $p$  fue de 0.098, con tendencia a la ser estadísticamente significativo.



**Figura 2.** Número de recaídas en relación al tipo histopatológico. *CM: Cambios mínimos. PMD: proliferación mesangial difusa. GSFS: Glomérulo esclerosis focal y segmentaria.*

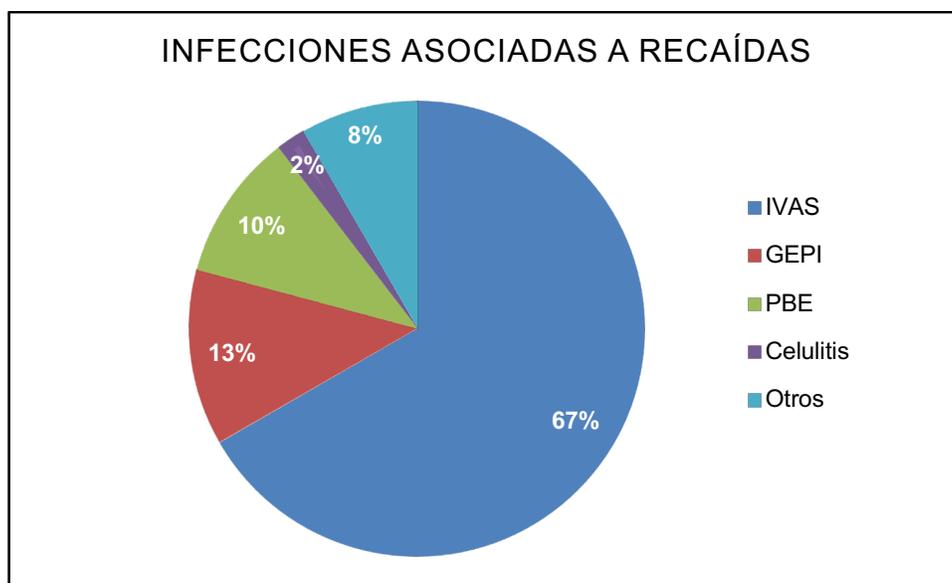
Al comparar el número de recaídas de los pacientes en el grupo con CM y el grupo con PMD el valor de p fue de 0.079, con tendencia a la significancia estadística. Al comparar el número de recaídas en el grupo con CM y el grupo con GSFS, el valor de p fue 0.198; y al comparar el grupo con PMD con GSFS el valor de p fue de 0.913.



**Figura 3.** Número de recaídas en relacion al uso de fármacos antiproteinúricos. *IECA: Inhibidor de enzima convertidora de angiotensina. ARA: Antagonista cel receptor de angiotensina II.*

Al comparar el número de recaídas de acuerdo con el fármaco antiproteínúrico utilizado no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Al comparar a los pacientes del grupo tratado con IECA y el grupo tratado con ARA el valor de p fue de 0.554. Al comparar el grupo IECA con el grupo tratado con doble antiproteínúrico (IECA/ARA), el valor de p fue de 0.329. Al comparar el grupo IECA y el grupo que no recibió antiproteínúricos (Ninguno), el valor de p fue de 0.473. Al comparar el grupo que recibió ARA contra el grupo de recibió doble antiproteínúrico el valor de p fue de 0.713. Al comparar al grupo ARA y el grupo que no recibió antiproteínúrico el valor de p fue de 0.732; finalmente el valor de p fue de 0.375 al comparar el grupo que no recibió antiproteínúrico y el que recibió doble antiproteínúrico.

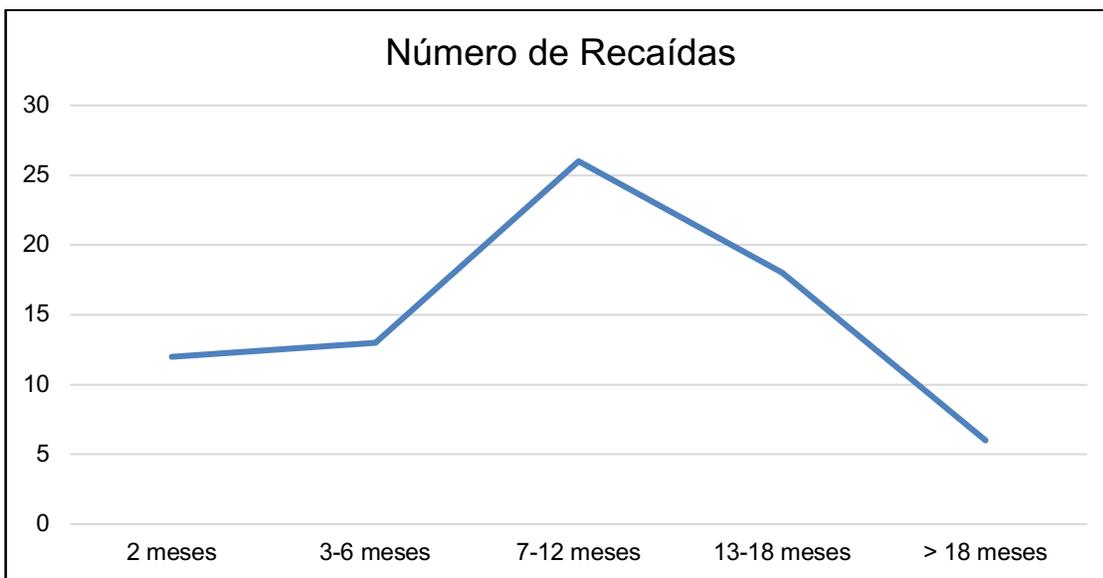
Se documentaron un total de 75 recaídas, 49 (65.3%) estuvieron asociadas a un evento infeccioso. Cincuenta y cuatro ocurrieron en pacientes tratados con tacrolimus y 21 en pacientes tratados con ciclosporina; de éstas recaídas 64.8% y 66.7% estuvieron asociadas a eventos infecciosos, respectivamente. A continuación se muestran los eventos infecciosos mas frecuentemente asociados a recaídas.



**Figura 4.** Eventos infecciosos más frecuentemente asociados a recaídas en pacientes pediátricos con síndrome nefrótico. *IVAS: Infección de vía aérea superior; GEPI: gastroenteritis infecciosa; PBE: Peritonitis bacteriana espontánea. Otros: Incluye 1 caso de sepsis sin foco, 1 caso de infección de vías urinarias, 1 caso de varicela y 1 caso de neumonía adquirida en la comunidad.*

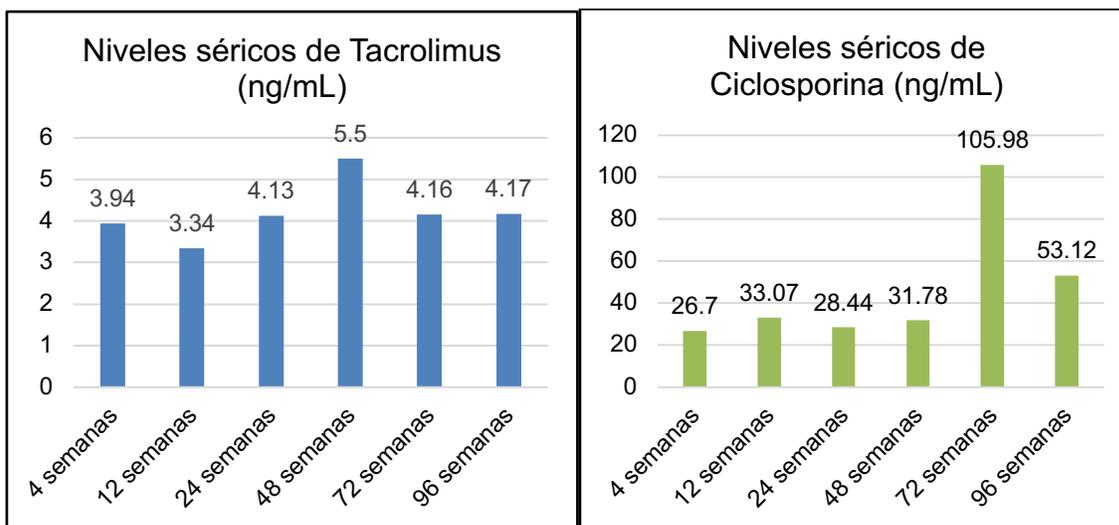
No se documentaron eventos infecciosos no asociados a recaídas durante el periodo de seguimiento.

De las 75 recaídas, 4 de ellas ocurrieron al suspender el ICN, posterior a un periodo de descenso de dosis, por alcanzar un periodo de 6-12 meses sin presentar recaídas.



**Figura 5.** Número de recaídas a lo largo del periodo de seguimiento de 2 años de pacientes pediátricos con síndrome nefrótico tratados con inhibidores de calcineurina.

En la siguiente figura se muestran los niveles séricos de los ICN a lo largo del periodo de seguimiento.



**Gráfica 6 - 7.** Niveles séricos de Tacrolimus y Ciclosporina a lo largo del periodo de seguimiento de dos años. Reportados como mediana.

**Tabla 3.** Niveles séricos de inhibidores de calcineurina a lo largo del periodo de seguimiento. Muestra los rangos intercuartílicos 25-75 de los niveles séricos de ICN expresados en ng/dl.

	4 semanas	12 semanas	24 semanas	48 semanas	72 semanas	96 semanas
Tacrolimus (ng/dl)	1.62-7.67	2.02-4.90	2.10-5.35	2.55-6.0	2.50-4.85	2.60- 4.50
Ciclosporina (ng/dl)	5.7-57.4	22.22-48.0	2.37-54.05	2.75-41.725	16.3-196.0	11.65-199.17

## DISCUSIÓN

En este estudio se buscó determinar factores clínicos, bioquímicos e histopatológicos que pudieran estar asociados a un mayor número de recaídas en pacientes con síndrome nefrótico idiopático de recaídas frecuentes, corticodependientes y corticorresistentes. Aunque se han descrito algunos factores clínicos y bioquímicos presentes al momento del diagnóstico que pudieran ayudar a predecir el riesgo de sufrir recaídas, ninguno tiene la suficiente significancia clínica. Asimismo, la mayoría de estos factores se han descrito en pacientes al momento del diagnóstico de síndrome nefrótico y describen el riesgo de presentar corticorresistencia. En el Hospital Infantil de México, al ser un centro de referencia, la mayoría de los pacientes ya están catalogados como tipo de presentación de recaídas frecuentes, corticodependientes o corticorresistentes, y no se han descrito factores asociados a recaídas (y por lo tanto deterioro de la función renal) una vez que se ha iniciado tratamiento con ICN.

En la *Figura 1* se observa que los pacientes con presentación de tipo recaídas frecuentes tuvieron menos recaídas que aquellos con presentación corticorresistente, con un valor de  $p=0.026$ . Asimismo, se observa que una mayor proporción de pacientes con presentación corticodependiente permanecieron sin recaídas durante el periodo de seguimiento en comparación con los pacientes con presentación corticorresistente, con un valor de  $p=0.098$ ; que, aunque no se considera significativo, tiende a la significancia estadística. Lo anterior podría explicarse ya que la muestra de pacientes con presentación corticodependiente es más pequeña en comparación con la muestra de pacientes corticorresistente ( $n=6$  vs  $n=22$ ). Para incrementar la significancia estadística es necesario estudiar a un mayor número de pacientes. Se puede concluir que los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente presenten mayor número de recaídas que los pacientes con síndrome nefrótico corticodependiente y de recaídas frecuentes, aun

cuando se ha iniciado tratamiento con ICN. Lo anterior va de acuerdo con lo reportado por Kamei y colaboradores en el 2015, donde describieron los factores de riesgo para presentar recaídas después de la administración de una dosis de rituximab, y reportaron como factor de riesgo independiente el haber presentado síndrome nefrótico corticorresistente (HR 2.44, 95% IC 1.01-6.05,  $p < 0.05$ ) (31).

No se encontró alguna diferencia estadísticamente significativa en cuanto al número de recaídas cuando se dividió a los pacientes de acuerdo con el tipo histopatológico ( $p = 0.079$ ,  $p = 0.198$  y  $p = 0.913$ ) (*Figura 2*). En la literatura se ha reportado como factor de riesgo para recaídas el presentar una lesión histopatológica diferente a cambios mínimos (CM). Por ejemplo, Siegel y colaboradores reportaron que una mayor proporción de pacientes con síndrome nefrótico corticodependiente y con GSFS tuvieron una recaída después de recibir tratamiento con ciclofosfamida, en comparación con pacientes con PMD y CM (73%, 56% y 22% respectivamente) (32). Es posible que en este estudio no se haya encontrado una diferencia estadísticamente significativa ya que la mayoría de los pacientes con cambios mínimos responden de manera adecuada al tratamiento con esteroides y por lo tanto no son referidos a esta institución y no son tratados con ICN.

Es importante mencionar que de las 4 recaídas asociadas a la suspensión del tratamiento con ICN por alcanzar un periodo libre de recaídas, el 100% ocurrieron en pacientes con síndrome nefrótico CR y tratados con tacrolimus. Tres de ellas ocurrieron en pacientes con tipo histopatológico GSFS (75%) y 1 en un paciente con CM (25%). Lo anterior podría apoyar lo descrito en la *Figura 1*, donde se muestra que los pacientes con síndrome nefrótico CR tienden a tener más recaídas que los pacientes con síndrome nefrótico de RF y CD; sin embargo, no se documentaron aquellos pacientes en los que se logró suspender el ICN posterior a un periodo de libre de recaídas ya que fueron eliminados por no cumplir el periodo de seguimiento del estudio. Por esta razón, no fue posible realizar una comparación estadística.

Del mismo modo, no se estableció una asociación estadísticamente significativa entre el número de recaídas y el tratamiento antiproteinúrico recibido ( $p = 0.554$ ,  $p = 0.329$ ,  $p = 0.473$ ,  $p = 0.713$ ,  $p = 0.732$ ,  $p = 0.375$ ). Es importante mencionar que los pacientes se clasificaron en cada grupo de acuerdo con el fármaco antiproteinúrico al inicio del periodo de seguimiento y aunque no se reportó en este estudio, en muchos casos se modificó el tratamiento

antiproteinúrico de acuerdo con la evolución del paciente. Las guías para el tratamiento de síndrome nefrótico (1, 2, 14) recomiendan el uso de un IECA o ARA ya que está bien establecido su papel nefroprotector y una reducción, en promedio, del 50% de la proteinuria independientemente de la etiología de la enfermedad renal; sin embargo, no hay suficiente evidencia para recomendar uno sobre otro (33). En la búsqueda que se realizó para este estudio no se identificó algún estudio que relacione el riesgo de presentar recaídas con el uso de IECA, ARA o ambos.

Los eventos infecciosos se han identificado como un desencadenante de recaídas de síndrome nefrótico. Los pacientes tratados con ICN se encuentran inmunosuprimidos y por lo tanto se encuentran propensos a tener infecciones. En este estudio se identificó que 65% de las recaídas estaban asociadas a un evento infeccioso; sin embargo, no se documentaron eventos infecciosos que no estuvieran asociados a recaídas por lo que no fue posible realizar una comparación para determinar el riesgo de recaída con cada infección. En concordancia con lo descrito en la literatura (34), el evento infeccioso más comúnmente asociado a recaídas fueron las infecciones de vía aérea superior (67%), seguida de las gastroenteritis (13%) y peritonitis bacteriana espontánea (10%).

En este estudio se buscó determinar si existía una relación entre los niveles séricos de ICN y el número de recaídas que presentaban los pacientes. La *Figura 5* muestra el número de recaídas a lo largo del periodo de seguimiento. Tal como se describe en la literatura (14), 70% (51 recaídas) de las recaídas ocurrieron en los primeros 12 meses de tratamiento con ICN, siendo el periodo más frecuente entre los 7-12 meses. Por otro lado, en la *Figura 6 y 7* (rangos intercuartílicos en *Tabla 3*) se evidencia que los niveles séricos de tacrolimus y ciclosporina se mantuvieron estables a lo largo del periodo de seguimiento, por lo que se podría establecer que no existe una relación entre el número de recaídas y los niveles séricos de ICN.

## CONCLUSIÓN

El objetivo de este estudio fue identificar factores que pudieran estar asociados a recaídas en pacientes con síndrome nefrótico idiopático tratados con inhibidores de calcineurina. Se analizó el número de recaídas en un periodo de seguimiento de dos años y se comparó con el tipo de presentación de síndrome nefrótico, el tipo histopatológico, el uso

de fármacos antiproteinúricos y los niveles séricos de inhibidores de calcineurina. Asimismo, se describieron los eventos infecciosos asociados a las recaídas. Se identificó que los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente tienen mayor número de recaídas que pacientes con síndrome nefrótico de recaídas frecuentes y corticodependiente. La relación únicamente fue estadísticamente significativa para los pacientes con recaídas frecuentes, en concordancia con lo descrito en la literatura. Se podría obtener un valor de  $p$  estadísticamente significativo si se aumenta el tamaño de la muestra, lo cual podría lograrse ampliando el periodo de captación de pacientes y reduciendo el periodo de seguimiento para incluir a aquellos pacientes que no completaron el periodo por haber alcanzado remisión de la enfermedad por un periodo de 6 a 12 meses. Al obtener una relación estadísticamente significativa se podría calcular el riesgo y establecer medidas de tratamiento más agresivas para pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente, y así evitar las recaídas y las complicaciones derivadas del tratamiento.

Aunque en el presente estudio no se identificaron otros factores asociados a recaídas con significancia estadística, cumple una función exploratoria a partir del cuál se pueden plantear preguntas de investigación más específicas. Algunos ejemplos son: el determinar el riesgo de presentar una recaída cuando se presenta un evento infeccioso y cómo se modifica con el inicio de prednisona o tratamiento conservador; o las diferencias en el tiempo hasta alcanzar un periodo libre de recaídas con el uso de distintos fármacos antiproteinúricos.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Julio 2021- febrero 2022	Revisión de expedientes y recolección de datos
Marzo 2022- abril 2022	Análisis estadístico y resultados
Mayo 2022	Redacción de discusión y conclusiones
Junio 2022	Entrega

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nephrotic Syndrome in Children (2020). In *Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO Clinical practice guideline on glomerular disease*, 153–176.
2. Hogg, R. J., Portman, R. J., Milliner, D., Lemley, K. V., Eddy, A., & Ingelfinger, J. (2000). Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics*, 105(6), 1242–1249. <https://doi.org/10.1542/peds.105.6.1242>
3. Samuel, S. M., Dart, A., Filler, G., Bitzan, M., Pinsk, M., Mammen, C., Nettel-Aguirre, A., Perinpanayagam, M. A., Takano, T., Chanchlani, R., Zappitelli, M., & other members of the Canadian Childhood Nephrotic Syndrome Project Team (2019). The Canadian childhood nephrotic syndrome (CHILDNEPH) study: report on mid-study feasibility, recruitment and main measures. *BMC nephrology*, 20(1), 159. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1320-3>
4. García Álvarez, R., Sotelo Cruz, N., Gutiérrez Torres, P. I., & Rea Torres, A. R. (2014). Revisión sucinta de las enfermedades renales en niños de un hospital de pediatría del noroeste de México. *Revista Mexicana de Pediatría*, 81(6), 226–228.
5. Velásquez Jones, L. (2014). Tratamiento del síndrome nefrótico idiopático en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 71(5), 315–322.
6. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. (1978). *Kidney international*, 13(2), 159–165. <https://doi.org/10.1038/ki.1978.23>

7. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. (1981). *The Journal of pediatrics*, 98(4), 561–564. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(81\)80760-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(81)80760-3)
8. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. (1978). *Kidney international*, 13(2), 159–165. <https://doi.org/10.1038/ki.1978.23>
9. Sinha, M. D., MacLeod, R., Rigby, E., & Clark, A. G. (2006). Treatment of severe steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) in children with tacrolimus. *Nephrol Dial Transplant*, 1848–1854. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfi274>
10. Ishikura, K., Yoshikawa, N., Nakazato, H., Sasaki, S., Nakanishi, K., Matsuyama, T., Ito, S., Hamasaki, Y., Yata, N., Ando, T., Iijima, K., Honda, M., & Japanese Study Group of Renal Disease in Children (2015). Morbidity in children with frequently relapsing nephrosis: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 30(3), 459–468. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2955-8>
11. Jennette, J.C. & Falk, R.J. (2018). Glomerular Clinicopathologic Syndromes. In Gilbert, S. J., Perazella, M. A., Tonelli, M., & Weiner, D. E. *National Kidney Foundation's primer on kidney diseases* (pp. 152–169). essay, Elsevier.
12. Downie, M. L., Gallibois, C., Parekh, R. S., & Noone, D. G. (2017). Nephrotic syndrome in infants and children: pathophysiology and management. *Paediatrics and international child health*, 37(4), 248–258. <https://doi.org/10.1080/20469047.2017.1374003>
13. Webb, N., Woolley, R. L., Lambe, T., Frew, E., Brettell, E. A., Barsoum, E. N., Trompeter, R. S., Cummins, C., Deeks, J. J., Wheatley, K., Ives, N. J., & PREDNOS Collaborative Group (2019). Long term tapering versus standard prednisolone treatment for first episode of childhood nephrotic syndrome: phase III randomised controlled trial and economic evaluation. *BMJ (Clinical research ed.)*, 365, l1800. <https://doi.org/10.1136/bmj.l1800>
14. Trautmann, A., Vivarelli, M., Samuel, S., Gipson, D., Sinha, A., Schaefer, F., Hui, N. K., Boyer, O., Saleem, M. A., Feltran, L., Müller-Deile, J., Becker, J. U., Cano, F., Xu, H., Lim, Y. N., Smoyer, W., Anochie, I., Nakanishi, K., Hodson, E., Haffner, D., ... International Pediatric Nephrology Association (2020). IPNA clinical practice

- recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 35(8), 1529–1561. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04519-1>
15. Wiederrecht, G., Lam, E., Hung, S., Martin, M., & Sigal, N. (1993). The mechanism of action of FK-506 and cyclosporin A. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 696, 9–19. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb17137.x>
  16. Li, S., Yang, H., Guo, P., Ao, X., Wan, J., Li, Q., & Tan, L. (2017). Efficacy and safety of immunosuppressive medications for steroid-resistant nephrotic syndrome in children: a systematic review and network meta-analysis. *Oncotarget*, 8(42), 73050–73062. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20377>
  17. Hodson, E. M., Wong, S. C., Willis, N. S., & Craig, J. C. (2016). Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *The Cochrane database of systematic reviews*, 10(10), CD003594. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003594.pub5>
  18. Hardinger, K. & Brennan, D.C. (2021) Cyclosporine and tacrolimus nephrotoxicity. *UptoDate*. Retrieved May, 13, 2021, from [https://www.uptodate.com/contents/cyclosporine-and-tacrolimus-nephrotoxicity?search=cyclosporine%20tacrolimus&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2#H2463763840](https://www.uptodate.com/contents/cyclosporine-and-tacrolimus-nephrotoxicity?search=cyclosporine%20tacrolimus&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H2463763840).
  19. Burdmann, E. A., Andoh, T. F., Yu, L., & Bennett, W. M. (2003). Cyclosporine nephrotoxicity. *Seminars in nephrology*, 23(5), 465–476. [https://doi.org/10.1016/s0270-9295\(03\)00090-1](https://doi.org/10.1016/s0270-9295(03)00090-1)
  20. Skrzypczyk, P., Panczyk-Tomaszewska, M., Roszkowska-Blaim, M., Wawer, Z., Bienias, B., Zajgzkowska, M., Kilis-Pstrusinska, K., Jakubowska, A., Szczepaniak, M., Pawlak-Bratkowska, M., & Tkaczyk, M. (2014). Long-term outcomes in idiopathic nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Clinical nephrology*, 81(3), 166–173. <https://doi.org/10.5414/CN108044>
  21. Pravitsitthikul, N., Willis, N. S., Hodson, E. M., & Craig, J. C. (2013). Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *The Cochrane database of systematic reviews*, (10), CD002290. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002290.pub4>
  22. Azib, S., Macher, M. A., Kwon, T., Dechartres, A., Alberti, C., Loirat, C., Deschênes, G., & Baudouin, V. (2011). Cyclophosphamide in steroid-dependent

- nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 26(6), 927–932. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-1830-0>
23. Wang, C. S., & Greenbaum, L. A. (2019). Nephrotic Syndrome. *Pediatric clinics of North America*, 66(1), 73–85. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.08.006>
  24. Wei, C. C., Yu, I. W., Lin, H. W., & Tsai, A. C. (2012). Occurrence of infection among children with nephrotic syndrome during hospitalizations. *Nephrology (Carlton, Vic.)*, 17(8), 681–688. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2012.01650.x>
  25. Takeda, A., Matsutani, H., Niimura, F., & Ohgushi, H. (1996). Risk factors for relapse in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 10, 740–741.
  26. Andersen, R. F., Thrane, N., Noergaard, K., Rytter, L., Jespersen, B., & Rittig, S. (2010). Early age at debut is a predictor of steroid-dependent and frequent relapsing nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 25(7), 1299–1304. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1537-7>
  27. Conti, G., De Vivo, D., Fede, C., Arasi, S., Alibrandi, A., Chimenz, R., & Santoro, D. (2018). Low birth weight is a conditioning factor for podocyte alteration and steroid dependence in children with nephrotic syndrome. *Journal of nephrology*, 31(3), 411–415. <https://doi.org/10.1007/s40620-018-0473-7>
  28. Takeda, A., Takimoto, H., Mizusawa, Y., & Simoda, M. (2001). Prediction of subsequent relapse in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 16(11), 888–893. <https://doi.org/10.1007/s004670100683>
  29. Takahashi, S., Wada, N., Murakami, H., Funaki, S., Inagaki, T., Harada, K., & Nagata, M. (2007). Triggers of relapse in steroid-dependent and frequently relapsing nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 22(2), 232–236. <https://doi.org/10.1007/s00467-006-0316-y>
  30. Toyabe, S., Nakamizo, M., Uchiyama, M., & Akazawa, K. (2005). Circannual variation in the onset and relapse of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 20(4), 470–473. <https://doi.org/10.1007/s00467-004-1780-x>
  31. Kamei, K., Ogura, M., Sato, M., Sako, M., Iijima, K., & Shuichi Ito, S. (2015). Risk factors for relapse and long-term outcome in steroid-dependent nephrotic syndrome treated with rituximab. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, Published online. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3197-0>.

32. Siegel, N., Gaudio, K., Krassner, L., McDonald, B., Anderson, F., Kashgarian, M. (1981). Steroid dependent nephrotic syndrome in children: Histopathology and relapses after cyclophosphamide treatment. *Kidney International*, 19, 454-459. [http:// 0085-2538/81/0019-0454](http://0085-2538/81/0019-0454) \$01.20
33. Wühl, E., Mehls, O., Schaefer, F., & ESCAPE Trial Group (2004). Antihypertensive and antiproteinuric efficacy of ramipril in children with chronic renal failure. *Kidney international*, 66(2), 768–776. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00802.x>
34. Mantan, M. & Singh, S. (2019). Infection Associated Relapse in Children with Nephrotic Syndrome: A Short-term Outcome Study. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 30(6):1245-1253. <http://IP: 187.190.188.132>.

## LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una importante limitación en el estudio fue el tamaño de la muestra, ya que no fue suficiente para obtener significancia estadística. Por lo mismo, los grupos de las distintas variables eran muy heterogéneos lo que dificultó el análisis estadístico. El tamaño de la muestra se pudo haber aumentado de contar con todos los expedientes físicos, lo cual se relaciona con otra de las limitaciones del estudio. El estudio es retrolectivo, lo que dificulta la obtención de información completa.

Dentro de las limitaciones de este estudio también se encuentra la adherencia terapéutica ya que ésta podría propiciar las recaídas del síndrome nefrótico. Dicho factor no se registra de manera sistemática en los expedientes clínicos por lo que no se pudo incluir en el presente estudio.