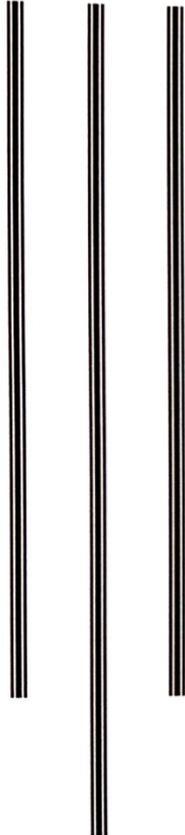




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



Efectividad del uso de Rituximab en
pacientes pediátricos de 2-18 años
de edad con síndrome nefrótico
cortico resistente, cortico
dependiente y recaídas frecuentes
en el Hospital Infantil de México.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

NEFROLOGIA PEDIÁTRICA



P R E S E N T A:

Dra. Angélica Rodríguez Trinidad

TUTOR:

Dr. Victor Manuel Barajas Valencia

Dr. Teodoro Saúl Valverde Rosas



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2025



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

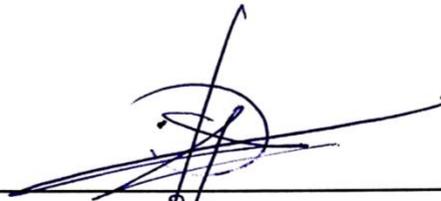
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dra. Claudia Gutiérrez Camacho
Directora de enseñanza y desarrollo académico



Asesor de Tesis

Dr. Teodoro Saúl Valverde Rosas.

**Jefe de Servicio del Departamento de Nefrología y Profesor Titular del Curso
de Nefrología Pediátrica**



Asesor de Tesis

Dr. Victor Manuel Barajas Valencia

Médico Adscrito al Departamento de Nefrología Pediátrica



Asesor Metodológico

Dra. María Cristina Castañeda Martínez

Médico Adscrito al Departamento de Nefrología Pediátrica

DEDICATORIA

A mis padres Domingo y Dolores, su amor y apoyo incondicional han sido la base de mi formación profesional y personal. Esta tesis es un tributo a la colaboración, paciencia y comprensión que e han brindado a lo largo de este viaje académico.

A mis hermanas Andrea y Adriana, compañeras en esta vida de aprendizaje, siempre dispuestas a apoyarme .

A Guillermo, gracias por suponer mi constante motivación y apoyarme, tu presencia en mi vida es un regalo invaluable

Al Hospital Infantil de México y a todos sus niños por abrirme las puertas y darme la oportunidad de aprender.

Gracias por ser un pilar de fortaleza y el mejor ejemplo, este logro es nuestro, en equipo.

INDICE

CAPITULO I: Antecedentes.	7
CAPITULO II: Marco Teorico	18
Planteamiento del problema	33
Pregunta de investigación	34
Justificación	35
Hipótesis	35
Objetivos	36
- Objetivo general	
- Objetivos específicos	
- Objetivos secundarios	
Universo del trabajo y muestra.	37
- Diseño del estudio	
- Población	
- Ubicación temporoespacial	
- Tipo de muestreo	
- Criterios de selección	
- Criterios de inclusión	
- Criterios de exclusión	
- Criterios de eliminación	
Plan de análisis estadístico	39
Descripción de variables	40
Resultados	41
Discusión	44

Conclusión	46
Propuesta a futuro	47
Cronograma de actividades	48
Referencias bibliográficas	49
Limitaciones del estudio	51
Anexos	52

CAPITULO I: ANTECEDENTES

El SN (Síndrome Nefrótico) idiopático es la enfermedad glomerular crónica más frecuente en la infancia, con incidencia entre 2-17 por cada 10 000 niños. Los corticoides son el manejo de primera línea, con base a la respuesta se clasifica en SN corticodependiente o SN corticorresistente, de los cuales, 10-20% no responden a tratamiento y tienen mayor riesgo de progresión de la enfermedad renal crónica (1).

Como manejo de primera línea encontramos el uso de corticoides (prednisona o metilprednisolona), en la segunda línea se recomienda el inicio de bloqueo del sistema renina-angiotensina seguido de manejo de diversos inmunosupresores (ciclosporina o FK (tacrolimus), en caso de no disponibilidad usar ciclofosfamida). El RTX (Rituximab) es un tratamiento eficaz como tercera línea en pacientes que presentan respuesta parcial o falta de la misma a corticoides, disminuye las recaídas evitando el efecto adverso de corticoides y progresión de la enfermedad (1).

En la Republica de Korea Choi, N. et. al realizó un estudio entre 2016 y 2022, del uso repetido de RTX en niños con SN dependiente de corticoides que recibieron más de tres ciclos de RTX. Durante este estudio se analizó retrospectivamente cincuenta pacientes pediátricos entre 1 y 18 años con SN dependiente de corticoides quienes recibieron al menos tres ciclos de RTX que consistieron entre 1 a 4 infusiones de 375mg/m² con dosis máxima 500mg hasta agotar los linfocitos B (definido como un recuento de linfocitos CD19+ <1% del total de linfocitos). Los corticoides e ICN se redujeron gradualmente después de cada ciclo de RTX, sin un protocolo definido para la interrupción. Los ciclos posteriores de RTX se administraron después de la recuperación de las células B o de la recaída del SN (1).

El recuento de linfocitos CD19+ positivas se midió mediante citometría de flujo antes del tratamiento con RTX, y se realizó una medición posterior 1 a 2 semanas después

de la administración de RTX. Después de esto, se determinó el recuento de células CD19+ positivas cada 1 a 2 meses hasta la recuperación (1).

La población de pacientes analizada fue predominantemente masculina, con una mediana de edad de 4.5 años. La mediana de edad al inicio del primer ciclo de RTX fue de 12.40 años y la edad mínima fue de 5.53 años. Se realizaron biopsias renales en 29 pacientes, de los cuales 20 pacientes presentaron cambios mínimos en las histopatología. Antes del primer ciclo con RTX todos recibieron corticoides orales y 49 recibieron ciclosporina. Los inmunosupresores más comunmente utilizados con RTX fueron ciclosporina y FK (1).

La mediana del número de ciclos de RTX fue de 5 bolos con una mediana de seguimiento de 6.3 años. La recaída disminuyo significativamente de una mediana de 2 veces por año a 0.22 veces por año despues del manejo con RTX a largo plazo. La TFG (Tasa de Filtrado Glomerular) estimada se mantuvo estable. No hubo diferencias en el índice de masa corporal, cataratas, osteoporosis y diabetes entre los tratamientos previos y posterior a RTX. En el momento del último seguimiento, 17 pacientes permanecieron libres de recaídas durante más de 2 años sin requerir tratamientos adicionales con RTX u otros inmunosupresores (1).

La mediana del periodo libre de recaída fue de 13.9 meses durante los tratamientos repetidos con RTX, y el período libre de recaída aumentó con los tratamientos repetidos que van desde 6.7 meses con el primer ciclo hasta 62.1 meses con el sexto ciclo, sin embargo, el séptimo ciclo o más de RTX no prolongó el periodo libre de recaída en 18 pacientes que recibieron más de 7 ciclos (1).

Los linfocitos B se recuperaron al 1% después de una mediana de 5.85 meses despues de completar la administración de RTX. Más de 4 ciclos de RTX y más de una dosis de RTX por ciclo se asociaron con un periodo más prolongado de agotamiento de linfocitos B. El uso concomitante de antimetabolitos se relacionaron con un periodo de agotamiento de linfocitos B más prolongado (1).

Se observaron efectos secundarios agudos después de la infusión en 20 pacientes, siendo el malestar torácico y la urticaria los más comunes, pero ningun paciente

experimento reacciones graves a la infusión ni enfermedad del suero. En un paciente se detectaron anticuerpos anti-RTX y se asociaron con imposibilidad de lograr el agotamiento de linfocitos B después del tercer ciclo con RTX. Se observó neutropenia en 6 pacientes y 2 episodios de neutropenia grave en un paciente. Los niveles de inmunoglobulina G se midieron en 94 de 297 tratamientos y se detectó hipogammaglobulinemia en 4 pacientes después de una mediana de 1.1 años y 2.5 ciclos de tratamiento con RTX. Se observaron infecciones graves que requirieron hospitalización o antibióticos intravenosos en 3 pacientes, pero no se identificaron infecciones potencialmente mortales (1).

En conclusión este estudio analizó datos de pacientes que recibieron una media de cinco ciclos de RTX durante un periodo de seguimiento medio de 6.3 años y demostró que a medida que aumentaban los ciclos repetidos, los resultados clínicos, incluida la tasa de recaída, la talla y el índice de masa corporal mejoraba. Fue el primer estudio en identificar el periodo de agotamiento de los linfocitos B como un factor predictivo para el periodo libre de recaída en pacientes tratados repetidamente con RTX. Se encontraron mayores periodos libres de recaída cuando se realizó la administración con niveles de colesterol disminuidos. Los datos de seguimiento a largo plazo mostraron que el tratamiento con MMF (micofenolato de mofetilo) como inmunosupresor de mantenimiento después de RTX se asoció con un periodo más prolongado de agotamiento de linfocitos B, pero no con un periodo libre de recaídas más prolongado (1).

Dentro de los efectos adversos de RTX se encuentra la hipogammaglobulinemia sobre la cual existe escasez de información. Aunque no se esperaba que los anticuerpos anti-CD20+ influyeran en los niveles de inmunoglobulina, la asociación entre el uso de RTX y la hipogammaglobulinemia ha sido bien establecida en adultos, pero no entre pacientes pediátricos. La Sociedad Europea de Nefrología Pediátrica distribuyó una encuesta a sus miembros, se evaluaron tres dominios: política del centro para la administración de RTX, política de detección de hipogammaglobulinemia (definida como niveles bajos antes, durante y después de 9 meses después de la infusión de RTX). Abordó las prácticas de detección y

manejo de las unidades de nefrología para reconocer y tratar la hipogammaglobulinemia asociada a RTX y su morbilidad y mortalidad. Se obtuvieron datos de 84 centros que trataron un total de 1328 niños con SN idiopático con RTX. Se administró a niños con SN resistente a corticoides y con recaídas frecuentes. 22 de 84 centros administraron RTX independientemente de la edad, 23 limitaron el uso a >5 años y 8 a >10 años. Se administró como una única infusión (375mg/m²/do) en 51 centros y como dos infusiones consecutivas en 28 centros. 23 unidades lo administraron como un solo ciclo de tratamiento, 44 de 1 a 5 ciclos y 17 centros habían administrado >5 ciclos de RTX. La mayoría evaluó de forma rutinaria los recuentos de CD19/20+ durante el tratamiento, adaptando más infusiones de RTX según la reconstitución de CD19/20+. Los corticoides se continuaron en 47 de 84 centros y los inmunosupresores en 59 de 84 centros. Solo 15 unidades suspendieron todo el tratamiento concomitante con la introducción de RTX (2).

-Reconocimiento de hipogammaglobulinemia: antes de la infusión de RTX, 78 centros comprobaron los niveles séricos de IgG, 55 lo hicieron de forma rutinaria. Después de la administración 81 centros comprobaron la IgG sérica, 50 de forma rutinaria. El cribado tardío de los niveles de IgG se realizó en 79 centros, 44 de forma rutinaria, 47% de las unidades con detección activa informaron haber observado hipogammaglobulinemia antes de la administración de RTX en un número acumulado de 121 niños. El 61% de las unidades con detección activa observaron hipogammaglobulinemia en niños durante el tratamiento con RTX informando un número total de 210 niños con esta complicación. El 47% de las unidades observaron hipogammaglobulinemia persistente (>9 meses después de la infusión de RTX) con un total de 128 niños. Los anticuerpos anti-CD-20+ fueron administrados por 28 centros a pesar de hipogammaglobulinemia preexistente y 19 de ellos administraban rutinariamente inmunoglobulina profiláctica (2).

Morbilidad y mortalidad asociada a RTX: entre los 1328 niños se observaron 33 infecciones graves que requirieron hospitalización, las más frecuentes fueron las infecciones del tracto respiratorio superior y las neumonías de etiología

neumococica, *Pneumocystis jirovecii* y de origen viral seguidas de sepsis y una variedad de infecciones virales (miocarditis, infección por herpes, meningoencefalitis, sarampión) y bacterianas (piel, mastoiditis, tosferina, infecciones de tracto urinario). Se reportaron tres muertes, dos por infecciones del tracto respiratorio (neumonía por estreptococos, neumonía por virus sincitial respiratorio) y una por neumonía y sepsis de origen desconocido (2).

Este estudio Zurowska, A. et. al realizó la cohorte más grande de niños sometidos a esta terapia hasta la fecha. Se ha informado que una edad más temprana en el momento de la administración de RTX se asocia con la aparición de hipogammaglobulinemia y una peor respuesta al tratamiento. Las causas de la hipogammaglobulinemia previa al tratamiento se han relacionado con un tratamiento previo con inmunosupresores y corticoides, una inmunodeficiencia primaria no diagnosticada o una pérdida urinaria de inmunoglobulinas (2).

Aunque la hipogammaglobulinemia inducida por RTX es un evento adverso relativamente común, faltan datos a largo plazo después de dosis repetidas de RTX, en Japón entre 2007 y 2021 Onuki, Y. et al. realizó un estudio con el fin de proporcionar datos sobre el pronóstico a largo plazo (mínimo >2 años) y los factores de riesgo de hipogammaglobulinemia (0-2 años, inmunoglobulina IgG <350mg/dl; >6 años IgG <500mg/dL) después del tratamiento con RTX para en SN dependiente de corticoides de inicio en la infancia. Se excluyeron los niveles séricos de IgG durante la recaída del SN o los niveles de albumina <3.0 g/dl para evitar la influencia de las pérdidas urinarias. Se incluyeron en total de 88 pacientes con mediana de edad 10.7 años que habían sido seguidos durante al menos 2 años (mediana de periodo de observación 7.9 años) después de la administración de una única infusión de RTX (375mg/m²/do). Se administró una dosis única de RTX si se producía una recaída del SN después de la recuperación de linfocitos CD19+ ($\geq 1\%$ del total de linfocitos) en la sangre periférica a pesar de la terapia de mantenimiento con agentes inmunosupresores. Durante el periodo de observación, 39 pacientes (44%) experimentaron hipogammaglobulinemia inducida por RTX al menos una vez, y una comparación entre los pacientes con y sin hipogammaglobulinemia no mostro

diferencias significativas en cuanto al sexo, edad en el momento de la administración inicial de RTX, número total de infusiones de RTX, antecedente de SN resistente a corticoide o duración del período de observación. Sin embargo, la mediana de los niveles séricos de IgG antes de la administración inicial de RTX fue significativamente menor en pacientes con hipogammaglobulinemia que en aquellos sin hipogammaglobulinemia. En el último seguimiento, 10 pacientes presentaban hipogammaglobulinemia persistente inducida por RTX y no hay diferencia de características entre los pacientes que presentan hipogammaglobulinemia persistente y transitoria. Los pacientes que recibieron ≥ 9 infusiones de RTX tuvieron más probabilidades de tener hipogammaglobulinemia persistente (3).

En muchas regiones del mundo, los pacientes con recaídas frecuentes o dependencia de corticoides suelen recibir terapia inicial con corticoides, ciclofosfamida, levamisol y/o MMF, de lo contrario se consideran difíciles de tratar y manejado con ICN o RTX. Si bien la depleción de linfocitos B evita importantemente el uso de corticoides y una remisión sostenida durante 6 a 15 meses, se asocia con el riesgo de reacciones a la infusión e hipogammaglobulinemia, especialmente en niños pequeños. Si tienen la opción, los médicos y los padres prefieren el RTX al ICN en pacientes con enfermedad difícil de tratar debido a su percepción, seguridad y facilidad de cumplimiento del tratamiento. La evidencia para guiar esta decisión en pacientes con enfermedad sensible a los corticoides se plasma en una serie retrospectiva y un ensayo controlado aleatorio de un solo centro en pacientes con enfermedad leve y muestra resultados contradictorios, posiblemente relacionados a las diferencias en la edad al momento del tratamiento y la gravedad de la enfermedad (3).

Mathew, G. et. al realizaron un ensayo piloto en Japón para examinar la no inferioridad de dos dosis de RTX frente a 12 meses de tratamiento con FK oral para mantener la remisión en pacientes con SN difícil de tratar, con recaídas frecuentes o dependiente de corticoides. Este ensayo se realizó entre 2018 y 2020, los pacientes elegidos cursaban con SN sensible a corticoides difícil de tratar cuando se encontraban en remisión inducida por corticoides después de una recaída

reciente (<3 meses). Se diagnosticó una enfermedad difícil si se trataba de recaídas frecuentes o dependencia de corticoides, con fracaso de ≥ 2 estrategias farmacológicas o que presentara toxicidad por corticoides (cataratas, glaucoma, baja estatura con baja velocidad de crecimiento u obesidad) (4).

Los pacientes elegibles fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 en bloques permutados de cuatro; mientras se estratificaban según la dependencia de corticoides y la edad (menos o mayores de 8 años), para recibir RTX a 375mg/m²/do dos veces, con una semana de diferencia o FK oral a 0.1-0.2mg/kg/día en dos dosis al día durante un año (4).

Para los pacientes a los que se les administró RTX, se midieron linfocitos B CD19+ una semana después de la segunda dosis mediante citometría de flujo, los que carecían de agotamiento de linfocitos B (linfocitos CD19+ <1% de los linfocitos CD45+ o recuento absoluto <5 células/uL) recibieron dosis adicionales de RTX hasta un máximo de cuatro dosis en total. El recuento de linfocitos B se repitió a los 6 meses o en el momento de la recaída, lo que sucediera antes, y a los 12 meses con dependencia persistente. La repoblación de linfocitos B se definió como un recuento absoluto >10 células/uL; RTX no se repitió en el momento de la repoblación. La dosis de FK se ajustó a un nivel mínimo de 12 hr de 4 a 7ng/mL mediante inmunoensayo de micropartículas de quimioluminiscencia. Los niveles se estimaron 2 semanas después de la aleatorización, 6 y 12 meses de seguimiento, en el momento de la recaída y 2 semanas después del ajuste de la dosis. Los pacientes de ambos grupos recibieron prednisolona en días alternos (1.5mg/kg/día durante 4 semanas, disminuyendo gradualmente a 0.25mg/kg/día cada 2 semanas) y la suspendieron entre las 10 y 14 semanas. Todos los pacientes recibieron carbonato de calcio (250-500mg) y vitamina B3 (200 a 400UI) diariamente durante la terapia con corticoide. La hipertensión se trató con enalapril (0.2 a 0.5mg/kg/día), y con amlodipino adicional según fuera necesario. Las infecciones se trataron según el protocolo de la unidad. La recaída se trató con prednisolona, a una dosis de 2mg/kg/día máximo 60mg al día hasta la remisión, seguida de 1.5mg/kg/día máximo 40mg al día en días alternos durante 4 semanas antes de la interrupción. En total

se incluyeron 108 pacientes con recaídas frecuentes o dependencia de corticoides que habían fracasado en dos o más estrategias que habían fracasado y mostraban toxicidad a corticoides. De 41 pacientes con enfermedad sensible a corticoides difícil de tratar, 21 recibieron RTX y 20 recibieron FK, de ellos un paciente que recibió RTX no regresó. Las características iniciales fueron similares para los pacientes de los dos grupos. La duración media de la enfermedad superó los 5 años. En 80% de los pacientes habían fracasado el tratamiento con corticoide en días alternos, levamisol y ciclofosfamida, y una cuarta parte de cada grupo también había fracasado con MMF (4).

La proporción de pacientes en remisión sostenida a los 3 a 12 meses de seguimiento fue similar entre los dos grupos. Dos pacientes que recibieron RTX tuvieron una recaída cada uno, mientras que 7 experimentaron dos recaídas en un plazo de 6 meses (recaídas frecuentes) entre 4.5 y 12 meses de seguimiento (4).

Las recaídas frecuentes fueron la única causa de fracaso del tratamiento en ambos grupos. Si bien el fracaso del tratamiento en el grupo de RTX se produjo más allá de los 6 meses de seguimiento, el paciente que recibió FK fracasó en el tratamiento a los 5 meses. La incidencia de recaídas, basada en 16 recaídas en 18.8 paciente/año en el grupo de RTX y 10 recaídas en 19.4 pacientes/año en el grupo de FK, fue comparable con 0.85 frente a 0.52 recaídas por persona/año respectivamente. Dentro de los grupos, la incidencia de recaídas disminuyó en una media de 3.3 y 4.2 recaídas por paciente/año en pacientes que recibieron RTX y FK respectivamente. Aunque hubo mejoras significativas desde el inicio del tratamiento en medidas antropométricas y de presión arterial, no hubo diferencia significativa entre los grupos al final del estudio. La TFG fue comparable entre los grupos al final del estudio, la terapia con FK se asoció con una disminución de la TFG en una mediana de 19ml/min/1.73m² (4).

Nueve pacientes mostraron 12 reacciones relacionadas con la administración de RTX, el efecto adverso más común fue taquicardia, un paciente tuvo molestias faríngeas que requirieron antihistamínico. Los eventos adversos más comunes asociados con FK fueron diarrea y/o gastritis. Se presentaron 5 eventos de lesión

renal aguda de los cuales 4 fueron secundarios al uso de FK asociados a hipovolemia en la recaída o con niveles altos de FK (4).

Si bien las proporciones de pacientes con remisión sostenida fueron similares, no se demostró la no inferioridad de RTX. Aunque ningún paciente recayó durante la depleción de linfocitos B inducida por RTX, las recaídas más allá de los 6 meses de tratamiento llevaron al fracaso del tratamiento en un tercio de estos pacientes. Las recaídas en el grupo de FK se asociaron con niveles mínimos medianos bajos, lo que indica la necesidad de un control más frecuente de los niveles del fármaco y de la adherencia a la medicación (4).

El impacto de este estudio está limitado por su pequeño tamaño, que llevó a la imposibilidad de demostrar la no inferioridad de RTX para mantener la remisión o afirmar la superioridad de FK para prevenir recaídas frecuentes (4).

Las tasas de supervivencia libre de recaídas fueron significativamente mayores en los pacientes que recibieron RTX respecto a aquellos tratados con FK. Por el contrario, solo el 55% de los pacientes de ambos grupos mantuvieron la remisión durante 1 año y el tratamiento con RTX se asoció con fracaso del tratamiento con más frecuencia que FK. 10-25% de los pacientes que recibieron tratamiento con ICN durante 2 a 3 años desarrollaron nefrotoxicidad histológica irreversible, también se observó disminución de la TFG de 9 a 20ml/min/1.73m² y lesión renal aguda después de un año de tratamiento con ICN (4).

El régimen de RTX no está totalmente definido y existen muchas prácticas diferentes en todo el mundo. Yu-hin, E. et. al realizó una revisión en donde se describen como los factores del paciente, la dosis de RTX y el uso de inmunosupresión de mantenimiento afectan los resultados del tratamiento (5).

RTX en dosis bajas sin inmunosupresión concomitante se asocia con una duración más corta sin recaídas, mientras que otros regímenes tienen resultados comparables. Existen variaciones en la prescripción de RTX en todo el mundo, que van desde 375 a 1500mg/2 por ciclo de tratamiento. El uso de inmunosupresión

también es una practica utilizada en algunos centros. Esta revisión se centró en los niños con SN sensible y dependiente de corticoides (5).

Factores del paciente: Los pacientes con una enfermedad más grave se asocian con una peor respuesta a RTX. Los niños con antecedentes de resistencia inicial a los corticoides suelen ser dependientes de múltiples fármacos y corren el riesgo de sufrir más recaídas y períodos más breves de remisión después de RTX. El número de recaídas suele ser menor y menos difícil de controlar a medida que avanza la edad hacia la adolescencia. Una edad más temprana al inicio del RTX se asoció con una reconstitución más temprana de linfocitos B y un riesgo potencialmente mayor de recaída. Existe variabilidad en los resultados en diferentes estudios que sugieren diferentes respuestas a los corticoides según el grupo étnico y el país de origen. Va desde el 69% en los paquistanies hasta el 98% en los asiaticos del sur que residen en Canada (5).

Dosis de RTX: La dosis se adapto inicialmente a partir de dos esquemas utilizados anteriormente. Algunos nefrólogos pediátricos adoptaron la prescripción original para el tratamiento del linfoma: cuatro infusiones de 375mg/m² con un intervalo de 1 semana. Otros utilizaron el esquema que se suele aplicar en enfermedades autoinmunes, dos dosis de 750mg/m² con 2 semanas de diferencia. Ambas pautas constan de una dosis total de 1500mg/m². En los ultimos años se ha recomendado una dosis más baja con el beneficio potencial de limitar los costos y los efectos secundarios. Los análisis de subgrupos de estudios observacionales retrospectivos anteriores sugirieron que los pacientes que recibieron dosis altas de RTX (1125-1500mg/m²) tuvieron un periodo de remisión más prolongado con un tiempo de recaída de 10.3 ± 3.5 meses y 23.3 ± 18.7 meses en niños que recibieron RTX en dosis de 375 a 750mg/m² y 1125 a 1500mg/m² respectivamente (5).

También se encotró una mediana de tiempo más corta hasta la recaída en pacientes que recibieron una infusión de 750mg/m² en comparación con dos infusiones (5 frente a 16 meses). Se examino retrospectivamente el efecto de RTX en niveles de dosificación de 100mg/m², 375mg/m² y 750mg/m² en 61 niños con SN dependiente

de corticoide, con tasas de supervivencia libre de recaída a 1 año de 50, 59 y 72% respectivamente (5).

Los riesgos de reconstitución de linfocitos B y recaída aumentaron significativamente solo en el grupo de dosis muy baja de 100mg/m² (5).

Mantenimiento de la inmunosupresión: Se ha propuesto que la inmunosupresión concomitante prolonga la remisión sin prolongar el agotamiento de linfocitos B. Se han descrito tasas mas altas de remisión sostenida con MMF preventivo si los pacientes eran dependientes de ICN, pero no en SN resistente a corticoide no complicado. También se concluye que una mayor proporción de niños con SN resistente a corticoide refractario mantuvieron la remisión con la terapia post- RTX con MMF. Aunque el MMF parece ser una opcion prometedora, su efecto no se confirma en algunos informes y, por tanto, el farmaco de eleccion sigue siendo controvertido. El ICN puede ser más eficaz que el MMF para mantener la remisión, pero se asocia con nefrotoxicidad después de su uso prolongado (5).

CAPITULO II: MARCO TEORICO

El SN se caracteriza por proteinuria importante, hipoalbuminemia y edema (6).

Los hallazgos clásicos se definen como (7):

- Proteinuria nefrótica: $>40\text{mg}/\text{m}^2/\text{hr}$ o $1000\text{mg}/\text{m}^2/24\text{hrs}$ o $>50\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ o $>300\text{mg}/\text{dL}$ o $>+++$ en una tira reactiva o relación albumina/creatinina >2 en muestra única de orina (7).
- Hipoalbuminemia $<3\text{g}/\text{dL}$ (8).
- Edema (7,8).
- Hiperlipidemia: Colesterol total $>200\text{mg}/\text{dL}$ y Triglicéridos $>200\text{mg}/\text{dL}$ (7).

CLASIFICACIÓN

- a) SN congénito: <3 meses, aquel causado por infecciones congénitas o mutaciones en genes codificadores de los podocitos (7).
- b) SN infantil: presentación entre 3 meses – 1 año de vida que frecuentemente también tiene una base genética (7).
- c) SN de la niñez: aparición entre 1-18 años (7).
- d) Enfermedad de cambios mínimos: con apariencia normal a la microscopia electrónica, ensanchamiento y retracción de las apófisis podocitarias (7).
- e) Hiperplasia mesangial: proliferación de células mesangiales sin afectar luces capilares con más de 3 células mesangiales por área (7).
- f) Glomeruloesclerosis focal y segmentaria: hialinosis segmentaria y esclerosis dentro de algunos glomérulos o colapso glomerular segmentario en la microscopia de luz; y con borramiento de podocitos en la microscopia electrónica (7).
- g) Remisión completa: reducción de proteinuria $<4\text{mg}/\text{m}^2/\text{hr}$ o tira reactiva en orina negativa por tres días consecutivos además de resolución del edema (7,8).

- h) Recaída: recurrencia de proteinuria grave o nefrótica $>40\text{mg/m}^2/\text{hr}$ o tira reactiva en orina con ++ o más durante tres días consecutivos además de recurrencia de edema (7,8).
- i) Respuesta tardía: remisión completa a las 6 semanas de manejo con corticoide (8).
- j) Recaídas frecuentes: presencia de ≥ 2 o más recaídas en 6 meses posterior a 6 meses del diagnóstico o ≥ 4 o más recaídas en 12 meses en cualquier periodo posterior al diagnóstico (7).
- k) Recaídas poco frecuentes: < 2 recaídas en 6 meses en los primeros 6 meses de diagnóstico o < 4 recaídas en 12 meses en cualquier periodo de 12 meses posterior al diagnóstico (8).
- l) SN Sensible a Corticoide: remisión completa únicamente con uso de corticoide (8).
- m) SN Dependiente de Corticoide: recaída dentro de las 2 semanas posteriores a la interrupción del tratamiento con corticoide (8).
- n) SN Resistente a Corticoide: falta de remisión a pesar de 4 semanas de tratamiento con corticoide a dosis altas (8).
- o) SN Sensible a ICN (Inhibidor de Calcineurina): remisión parcial posterior a 6 meses de tratamiento y/o remisión completa posterior a 12 meses con tratamiento a base de ICN en dosis y/o niveles séricos óptimos (8).
- p) SN Resistente a múltiples fármacos: ausencia de respuesta completa posterior a 12 meses con tratamiento con 2 fármacos ahorradores de corticoides distintos en dosis estándar (8).

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia se estima aproximadamente de 16 casos por 100.000 niños. Con una incidencia anual entre 2-7 casos nuevos por 100.000 niños (7).

Presenta una relación hombre: mujer 2:1 en la niñez a diferencia de la adolescencia y adultez en donde la incidencia entre hombres y mujeres es igual (7).

El tratamiento con corticoide se considera la base del manejo del SN. La mayoría suele responder a corticoide, 20% presentaran resistencia a los corticoides en algún momento de la enfermedad. El 50% SN sensible a los corticoides evolucionaran con recaídas frecuentes (9).

En 10-30% de los pacientes resistentes a corticoides se encontraran mutaciones en los genes asociados a los podocitos, y en el resto se asume un factor circulante indefinido de origen inmunológico (9).

TRATAMIENTO

Los corticoides son el pilar fundamental en el tratamiento del SN idiopático, sin embargo, un número considerable de pacientes desarrollan cortico dependencia o corticorresistencia, lo que vuelve necesario el empleo de fármacos ahorradores de corticoides para mantener la remisión (10).

Manejo recomendado por guías KDIGO 2021 (8):

Las guías KDIGO 2021 para glomerulopatías como tratamiento inicial del SN recomienda el uso de corticoides orales (prednisona o prednisolona) durante 8 semanas (4 semanas de uso diario (60mg/m²/día o 2mg/kg/día máximo 60mg/día) seguida por 4 semanas de corticoide en días alternos (40mg/m²/día o 1,5mg/kg máximo 50 mg) o 12 semanas (6 semanas de uso diario (60mg/m²/día o 2mg/kg/día máximo 60mg/día) seguida por 6 semanas de corticoides en días alternos (40mg/m²/día o 1,5mg/kg máximo 50 mg) (8).

En el 80-90% de los casos, la proteinuria e hipoalbuminemia se resuelve con el esquema inicial de tratamiento, y el pronóstico suele ser bueno. Hasta un 50% de estos pacientes, presentarán múltiples recaídas llegando a SN corticodependiente o con recaídas frecuente; 10-20% no responde al esquema inicial de tratamiento y son diagnosticados como SN corticorresistente (9).

Para la prevención de la recaída del SN con recaídas frecuentes o SN dependiente de corticoide sin toxicidad por corticoide, se puede emplear el siguiente esquema (8):

- Prednisona o prednisolona oral como una dosis única diaria 60mg/m²/día o 2mg/kg/día (máximo 60mg/día) hasta que se presente remisión ≥ 3 días. Después de lograr la remisión completa, reducir la prednisona o prednisolona oral a 40mg/m² o 1.5mg/kg (máximo 50mg) en días alternos durante ≥ 4 semanas.

Para SN con recaídas frecuentes o SN dependiente de corticoides sin toxicidad por corticoide, se puede emplear el mismo régimen de corticoides en las recaídas posteriores (8).

Para SN con recaídas frecuentes que desarrollan efectos adversos graves relacionados con los corticoides se recomienda prescribir agentes ahorradores de corticoides, en lugar de ningún tratamiento o continuar con el tratamiento con corticoides solos (8).

Lo ideal es que el paciente se encuentren en remisión con corticoides antes de iniciar el manejo con agentes ahorradores de corticoides como: ciclofosfamida oral, levamisol, MMF, RTX, o ICN. Se recomienda la coadministración de corticoide durante ≥ 2 semanas después del inicio del tratamiento ahorrador de corticoides. Para elegir el ahorrador de corticoide más apropiado se requiere una evaluación de los recursos disponibles, la adherencia del paciente y los efectos adversos que se pueden causar (8).

La ciclofosfamida oral y el levamisol puede ser mejor opción como ahorrador de corticoide en SN recaídas frecuentes. El MMF, RTX, los ICN y en menor medida ciclofosfamida oral son los indicados como ahorradores de corticoide en caso de SN dependiente de corticoide (8).

Manejo del SN resistente a corticoide recomendado por guías KDIGO 2021 (8):

Esta guía nos recomienda usar ciclosporina o FK como tratamiento de segunda línea en SN resistente a corticoides, y se deben tener las siguientes consideraciones (8):

a) Indicación para realizar Biopsia renal:

Pacientes con SN debut >12 años.

SN resistente a corticoide o falta de respuesta posterior a corticoides en el SN inicialmente sensible a corticoides.

Alto índice de sospecha de patología subyacente (presencia de hematuria macroscópica, síntomas sistémicos compatibles con vasculitis e hipocomplementemia)

Disminución de la función renal en pacientes que reciben ICN o que tengan exposición prolongada a los mismos (2 a 3 años).

b) Realización de prueba genética:

SN resistente a corticoides.

Formas congénitas e infantiles de SN (<1 año de edad)

SN asociado a características sindrómicas (antecedente familiar de SN resistente a corticoide o glomeruloesclerosis focal y segmentaria)

c) Suplementación de Vitamina D:

En SN sensible a corticoides y niveles normales de vitamina D no se requiere suplementación. En SN recaídas frecuentes y dependiente de corticoides en niños o en presencia de una deficiencia conocida de vitamina D, se puede prevenir una reducción en el contenido mineral óseo mediante la suplementación de calcio y vitamina D.

e) Protección gástrica:

No hay evidencia suficiente de beneficios para recomendar el uso de inhibidor de la bomba de protones en ausencia de factores de riesgo para toxicidad gástrica.

Recomendaciones de práctica clínica de IPNA (Asociación Internacional de nefrología Pediátrica) para el diagnóstico y el manejo de niños con SN resistente a corticoides (2019) (11).

Propone un tratamiento inicial que consiste en una dosis oral de prednisona o prednisolona 60mg/m²/día o 2mg/kg/día (máximo 60mg/día) durante 4 a 6 semanas, seguidas de 40mg/m²/día o 1.5mg/kg/día en días alternos durante otras 4 a 6 semanas (11).

Si al finalizar las primeras 4 semanas iniciales de la dosis completa de corticoides presenta remisión completa se clasifica al paciente como SN sensible a corticoide. En caso de presentar una respuesta parcial se ofrecen 2 semanas más de tratamiento. Si al finalizar las 6 semanas se logra una remisión completa se clasifica como SN sensible a corticoide de respuesta tardía. Si no se logra remisión en 6 semanas, se confirma SN resistente a corticoide, en este caso se recomienda realización de biopsia renal y realizar pruebas genéticas. Si los resultados genéticos no se encuentran disponibles antes de finalizar las 6 semanas de tratamiento se sugiere iniciar manejo con ICN y reevaluar

Cuando se habla de un país con bajos recursos con difícil acceso a pruebas genéticas o imposibilidad de realizar biopsia se podrá iniciar el manejo inmunosupresor con ICN, y si no se dispone de este se podrá iniciar manejo con ciclofosfamida.

Entre los niños con SN resistente a corticoide sin causa genética, una parte responde a ICN en un tiempo variable, después pueden permanecer en remisión sin recaídas o con recaídas poco frecuentes o pueden evolucionar como SN sensible a corticoide secundario.

La resistencia a los ICN se define como un paciente no presenta al menos remisión parcial posterior a 6 meses de manejo con ICN en dosis y niveles sanguíneos óptimos.

Manejo inicial para SN resistente a corticoides recomendado por IPNA 2019 (11)

1. Obtener historial familiar enfocado en manifestaciones renales y extra-renales e investigar consanguinidad.
2. Se deberá realizar exploración física encaminado a buscar alteraciones extrarrenales como alteraciones esqueléticas, neurológicas, oftalmológicas, problemas auditivos y alteraciones urogenitales además de causas secundarias de SN como infecciones.
3. Buscar causas inmunológicas o infecciosas del SN resistente a corticoides, evaluar el nivel de proteinuria, la TFG estimado y la histopatología renal.
4. Ofrecer examen general de orina a los hermanos del paciente incluso antes de la realización de pruebas genéticas. Se considera que existe un 25% de riesgo de presentar la enfermedad en los hermanos si un paciente tiene SN resistente a corticoides autosómico recesivo.

El SN resistente a corticoides puede ser secundario a causas infecciosas como Citomegalovirus, Virus de la inmunodeficiencia humana, Hepatitis B, paludismo, parvovirus B19 y Sífilis. Otras causas pueden ser anemia drepanocítica, linfoma, nefropatía membranosa, glomerulonefritis membranoproliferativa, glomerulopatía C3, nefropatía IgA, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Alport, amiloidosis y microangiopatía trombótica. Tomar en cuenta descartar estas enfermedades principalmente en aquellos que presentan TFG disminuida y puede incluir biopsia renal, pruebas genéticas y complementos C3 y C4, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-estreptococos y ANCA (11).

Tratamiento inicial no inmunosupresor de primera línea de SN resistente a corticoides recomendado por IPNA 2019: (11)

-Se recomienda iniciar bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores de los receptores de angiotensina una vez que se realiza clasifica como SN resistente a los corticoides. Nunca utilizar juntos para evitar efectos adversos como lesión renal aguda. En el caso de mujeres adolescentes se debe agregar un método de planificación familiar para evitar efectos teratogénicos (11).

Tratamiento inmunosupresor de primera línea de SN resistente a corticoides recomendado por IPNA 2019: (11)

-Se recomiendan los ICN como ciclosporina o FK como terapia inmunosupresora de primera línea que se debe iniciar una vez que se confirme el diagnóstico.

-Disminuir el tratamiento con corticoide una vez que se establece el diagnóstico y discontinuar la terapia con corticoide después de 6 meses.

-Retirar o retrasar el manejo con ICN en TFG $<30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, lesión renal aguda y/o hipertensión arterial no controlada.

-Cuando no se dispone de ICN o no es asequible, se sugiere utilizar ciclofosfamida con o sin corticoide en dosis altas.

-Informar sobre la probabilidad de presentar efectos adversos con el uso de inmunosupresión prolongada.

Los pacientes con SN resistente a corticoides sin al menos respuesta parcial con ICN posterior a 6 meses de uso se clasifican como resistentes a ICN, y aquellos sin respuesta a ICN además de otro fármaco de distinto mecanismo de acción con 12 meses de uso se clasifican como multirresistentes. Si se encuentra que no presenta

respuesta al tratamiento se debe finalizar la inmunosupresión, pero que continúen con inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona hasta que necesiten terapia de sustitución renal o dejen de tolerar el manejo (11).

Esquema de tratamiento con ICN recomendado por IPNA 2019 (11):

-Utilizar pauta inicial de ciclosporina de 3-5mg/kg/día (máximo inicial 250mg/día) vía oral. Mantener niveles en sangre entre 80-120ng/mL.

-Utilizar dosis inicial de FK de 0.1-0.2mg/kg/día (máximo 5mg/día) vía oral cada 12 horas. Mantener niveles en sangre de 4-8ng/mL, se sugiere intervalos de titulación de al menos 3 días.

-Monitorizar niveles basales de ciclosporina o FK semanalmente hasta obtener niveles óptimos y vigilancia de niveles sanguíneos cada 1 a 3 meses además de vigilar creatinina.

-Reducir ciclosporina/ FK o suspender si TFG disminuye por debajo de 30ml/min/1.73m². Se sugiere mantener 6 meses y después evaluar la respuesta a ICN y suspenderlos si no se obtiene una remisión parcial a los 6 meses. Si obtenemos una remisión completa, la dosis de ICN se disminuye al mínimo necesario para mantener al niño en remisión. Se debe considerar la posibilidad de suspender ICN después de 12 a 24 meses para evitar los riesgos de nefrotoxicidad y debemos considerar cambio a MMF para evitar el riesgo de nefrotoxicidad y continuar con remisión. Si después del retiro de ICN se presenta una recaída se debe reiniciar el uso de ICN acompañado de dosis plena de corticoide por 4 semanas y como alternativa considerar MMF. Si vuelve a presentar mejoría parcial, continuar con ICN mínimo durante 12 meses.

-En niños con TFG <30ml/min/1.73m² utilizar MMF por riesgo de toxicidad.

-Considerar MMF para mantener remisión después de los ICN si presentan recaída sensible a corticoides.

-Cuando se alcanza la remisión completa con ICN mínimo 12 meses, cambiar a MMF.

Recomendación de IPNA 2019 para realización de una segunda biopsia renal:
(8)

-Cuando se produce una disminución no explicada de la tasa de filtración glomerular o un aumento de la proteinuria durante el seguimiento. Esto puede deberse a progresión de la enfermedad o toxicidad del fármaco, especialmente si se mantuvo el ICN por largo plazo.

-En pacientes con exposición ICN para un segundo ciclo.

Tratamiento inmunosupresor de segunda línea en SN resistente a corticoides recomendado por IPNA 2019 (11):

-Cuando no se logra por lo menos respuesta parcial con ICN y se ha comprobado que no existe enfermedad genética, evaluar entrar a estudios con nuevos fármacos.

-Si no hay estudios en curso de nuevas terapias, continuar hacia uso de RTX.

-El esquema consiste en administrar 2 ciclos de RTX con dosis de 375mg/m² cada uno, con el objetivo de reducir el recuento de linfocitos CD19+ por debajo de 5/ul o <1%.

-RTX no se administra cuando existen infecciones como Tuberculosis, Hepatitis B o virus JC. Cuando existe la sospecha o el paciente es originario de un país endémico se ha de realizar una radiografía de tórax, PPD o estudio en sangre para descartar tuberculosis, serología de hepatitis B cuando encontremos enzimas hepáticas aumentadas y si presenta síntomas neurológicos descartar infección por virus JC.

-Considerar alternativas como Ofatumumab y otras terapias de purificación de sangre extracorporea cuando encontremos resistencia o intolerancia a RTX.

En aquellos que responden completamente se vigila proteinuria y recuento celular de linfocitos B considerando una segunda aplicación de RTX en caso de incremento nuevo de proteinuria en el momento de recuperación e conteo de linfocitos B.

Las contraindicaciones del RTX son hepatitis B, tuberculosis o las infecciones por el virus JC.

Después de la administración de RTX iniciar profilaxis con cotrimazol y continuar con aplicación de inmunizaciones.

Vigilar niveles sericos de IgG ya que 30% presenta disminucion de los niveles con riesgo de infecciones recurrentes.

Han aparecido nuevos esquemas de tratamiento con resultados prometedores, entre ellos destaca el uso de RTX, un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el antígeno CD20+ de los linfocitos que inhibe la proliferación y diferenciación de estas células. El objetivo es la prevención de las recaídas en el SN cortico dependiente y recaídas frecuentes (10).

RITUXIMAB

Originalmente es un agente antineoplásico tipo anticuerpo monoclonal. Se encuentra establecido para el linfoma no Hodking de células B, CD20+ de bajo grado (12);

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a RTX, proteínas murinas o cualquier componente de la fórmula (12).

Mecanismo de acción: La eficacia del RTX en SN se relaciona con el papel inmunológico que las células B desempeñan en esta enfermedad. Se trata de un fármaco anticuerpo monoclonal que ataca el antígeno CD20+ de los linfocitos B uniéndose al antígeno en la superficie de la célula ya activa la citotoxicidad dependiente del complemento (12).

Se ha propuesto que los linfocitos B pueden producir autoanticuerpos dirigidos contra los podocitos generando lesión glomerular y proteinuria (9).

Además, las células B pueden actuar como células presentadoras de antígeno que estimulan los linfocitos T y la producción de citoquinas. Se ha demostrado que el RTX es capaz de producir una disminución significativa en el número absoluto de células T y especialmente de las células T colaboradoras (10).

En relación con las citoquinas, se han identificado niveles elevados de IL-13, IL-2 e IL-4 en pacientes con SN; el RTX disminuye los niveles de IL-13 aunque este efecto no está del todo aclarado (10).

El RTX también tiene un efecto no inmunológico, al unirse a la proteína SMPDL-3b de la superficie de los podocitos, consiguiendo la estabilización del citoesqueleto y evitando la lesión de dichas células.

La recuperación de las células B empieza en promedio 6 meses después de la administración .

Tiene una vida media en la primera infusión de 76.3hr (intervalo de 31.5 a 152.6 hr) y en la cuarta infusión 205.8hr (intervalo 83.9 a 407hr) (12).

Reacciones adversas: existe registro de múltiples reacciones adversas, las más comunes síntomas generales como fiebre, escalofríos, náuseas, inmunosupresión, presencia de infecciones y enfermedad del suero (12).

Los efectos secundarios más comunes son las reacciones relacionadas con la infusión como cefalea, fiebre, erupción cutánea, prurito, náuseas, rinitis y broncoespasmo. En la mayoría de las ocasiones se resuelven con la administración de antihistamínicos y antipiréticos, así como la disminución de la velocidad de infusión. El mecanismo subyacente de dichas reacciones está relacionado con la liberación de citoquinas o quimiocinas secundarias a la apoptosis de las células B. En pocos casos, los pacientes desarrollan reacciones anafilácticas graves, que precisan la interrupción del tratamiento (10).

La neutropenia e hipogammaglobulinemia inducidas por RTX pueden conducir el desarrollo de infecciones graves. Se han registrado casos de osteomielitis, bacteriemia, sepsis, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, hepatitis fulminante por reactivación del virus de la hepatitis B o leucoencefalopatía multifocal progresiva debida al virus JC (10).

La tasa de infecciones es mayor durante el periodo de depleción de linfocitos B. Se han registrado casos de hipogammaglobulinemia persistente incluso tras la recuperación de linfocitos B, que han precisado la administración regular de inmunoglobulinas intravenosas(10).

Administración recomendada (13):

No se debe administrar sin diluir, en bolo ni como inyección rápida.

Se debe realizar una infusión intravenosa con una velocidad inicial de 50mg/hr con una concentración de 1 a 4mg/ml, en solución fisiológica o solución glucosada al 5%. Si no presenta reacción adversa, aumentar la velocidad 50mg/hr cada 30 minutos máxima de 400mg/hr, según tolerancia (13).

Las dosis posteriores se administran a una velocidad inicial de 100mg/hr y aumentarse 100mg/hr a intervalos de 30 minutos, hasta una velocidad máxima de infusión de 400mg/hr.

En caso de reaccion adversa disminuir velocidad de infusión y si presenta reaccion severa se interrumpe administracion, reiniciar unicamente si desaparecen completamente los sintomas (14).

Antes de la primer infusion se solicitara biometria hematica, quimica sanguinea, serologia de Hepatitis B, recuento de Linfocitos B, inmunoglobulinas y radiografia de torax (14).

Todas las dosis de RTX idealmente se administra en remisión de la enfermedad mediante esquema inicial de corticoide; el resto de inmunosupresores deben ser suspendidos.

El RTX requiere que el paciente se encuentre hospitalizado para administración intravenosa. La dosis se calcula a 375mg/m²/do.

Todos los pacientes deben recibir premedicación, 30 a 60 minutos antes de la administración con Paracetamol a 10mg/kg/do, Difenhidramina 1.25mg/kg/do con dosis maxima 50mg e Hidrocortisona 1mg/kg/do con el objetivo de minimizar los potenciales efectos secundarios (14).

Cuando se comprueba la deplecion de linfocitos B se inicia profilaxis con trimetroprima-sulfamoetoxazol para prevención de infección por *Pneumocystis jirovecci*. Se inicia decenso de la dosis de corticoide (habitualmente 10mg/m² cada dos semanas) hasta suspender.

La respuesta a RTX se vigila cada 3 meses con recuento de linfocitos B, inmunoglobulinas y biometria hematica hasta comprobar que incrementan el recuento de linfocitos B (5).

Aun cuando existen varias publicaciones que describen efectos favorables en pacientes tratados con RTX no se ha podido establecer cual es la dosificación y frecuencia de administración más eficaz (4).

Se recomienda utilizar como dosis estandar 375mg/m², dosis superiores no parecen relacionarse con mejores tasas de respuesta, mientras que dosis menores si han propiciado aumento de recaídas (4).

En cuanto al número de dosis necesarias, se utiliza el nivel de depleción de linfocitos B para valorar la necesidad de nuevas dosis de RTX, ya que en la mayoría de las recaídas se producen tras la recuperación de estos linfocitos. La duración de la depleción de linfocitos B varia en los estudios, y parece estar influenciado por la dosis y la frecuencia de administración de RTX (4).

A mayor dosificación, más tardía es la recuperación de los linfocitos B, además de relacionarse con el tiempo libre de recaídas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El SN resistente y dependiente de corticoide así como el que cursa con recaídas frecuentes tienen un impacto negativo en la calidad de vida del paciente pediátrico impidiendo su desarrollo integral, además en casos severos llegan a una progresión temprana de la enfermedad renal crónica. Al mismo tiempo los costos del tratamiento incrementan según la severidad del cuadro.

Actualmente no existen estudios en población infantil mexicana que describa la respuesta a RTX en comparación con estudios internacionales. Por lo tanto, es importante dar a conocer la experiencia y el resultado del manejo con RTX en estos pacientes mexicanos como manejo de tercera línea y de acuerdo a los resultados establecer un esquema de aplicación que se adapte a las necesidades de nuestra población.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la efectividad del uso de Rituxumab en pacientes pediátricos de 2 a 18 años de edad con Síndrome Nefrótico cortico resistente, cortico dependiente y recaídas frecuentes en el Hospital Infantil de México?

JUSTIFICACIÓN

El SN idiopático es la patología más frecuente en el campo de trabajo del nefrólogo pediatra del total de niños que debutan con este diagnóstico, 10-20% no responden a tratamiento de primera línea y tienen mayor riesgo de progresión de la enfermedad renal crónica. Al tratarse de una patología compleja puede llegar a generar altos costos por la estancia hospitalaria prolongada que pueden llegar a tener, sin contar la atención y manejo que requieren en caso de progresión de la enfermedad renal crónica, además de la ausencia laboral de los padres.

El manejo de primera línea tiene múltiples eventos adversos como hipertensión arterial, alteraciones de la glucosa, glaucoma, talla baja, alteraciones dermatológicas y síndrome de Cushing; esto justifica el empleo de medicamentos que puedan tener la misma función y eficacia de los corticoides.

Ante esta problemática es necesario dar seguimiento a la evolución de los pacientes e identificar el número de bolos de RTX adecuados para mantener en remisión a los pacientes. Así mismo, se debe describir la respuesta al tratamiento con la intención de que otros centros de nuestro país consideren el manejo de tercera línea para evitar la progresión de la enfermedad renal crónica.

HIPÓTESIS

Se mantendrá remisión de proteinuria nefrótica mínima del 30% de los pacientes tras la aplicación de RTX en pacientes con SN con recaídas frecuentes, dependiente y resistente a corticoides.

OBJETIVOS

GENERAL:

Describir la tasa de remisión al usar RTX en pacientes pediátricos de 2-18 años en la población mexicana.

ESPECIFICOS:

- Calcular el riesgo relativo entre la remisión de proteinuria nefrótica y la administración previa de inmunosupresor
- Calcular el riesgo relativo entre la remisión de la proteinuria nefrótica y la administración de RTX.
- Calcular la diferencia de proporciones entre la remisión de proteinuria nefrótica al mes y a los 6 meses posteriores de la administración de RTX.

SECUNDARIOS:

- Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes pediátricos con síndrome nefrótico que recibieron manejo con RTX.
- Describir los patrones histológicos más frecuentes de los pacientes pediátricos con síndrome nefrótico que recibieron manejo con RTX.
- Describir la incidencia y tipos de complicaciones posterior a aplicación de RTX en pacientes pediátricos con síndrome nefrótico
- Describir el tipo de tratamiento inmunosupresor que recibieron los pacientes pediátricos con síndrome nefrótico previo al manejo con RTX.

UNIVERSO DEL TRABAJO Y MUESTRA

-DISEÑO DEL ESTUDIO: estudio observacional, analítico, ambispectivo y longitudinal de tipo cohorte.

- POBLACIÓN: Niños de 2-18 años con diagnóstico SN dependiente de corticoides, resistente a corticoides y con recaídas frecuentes que recibieron RTX como manejo de tercera línea de tratamiento.

- UBICACIÓN TEMPOROESPACIAL: en la sala de Nefrología del Hospital Infantil de México desde marzo 2022 a mayo 2024.

- TIPO DE MUESTREO: muestra obtenida por conveniencia

CRITERIOS DE SELECCIÓN

- CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- a) Niños entre 2 y 18 años de ambos géneros.
- b) Niños no derechohabientes de otra institución de salud.
- c) Niños diagnóstico SN resistente a corticoides, dependiente a corticoides y con recaídas frecuentes que recibieron RTX como manejo de tercera línea en la sala de nefrología del Hospital Infantil de México.
- d) Niños que cuenten con citometría de flujo con recuento total y porcentaje de CD19+ antes de la administración de RTX.
- e) Niños que cuenten con serología para Hepatitis B, radiografía de tórax y Quantiferon negativos antes de la administración de RTX.

-CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- a) Pacientes con información incompleta en expediente electrónico.
- b) Pacientes con deterioro de TFG $<30 \text{ ml/min/1.73m}^2$

c) Pacientes sin evidencia de seguimiento mediante proteinuria o citometría de flujo

-CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

a) Pacientes con diagnóstico de C1q

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó análisis descriptivo de variables cualitativa expresadas en frecuencia y porcentaje; las variables cuantitativas se analizaron con medidas de tendencia central y dispersión.

Así mismo, se calculó el riesgo relativo para la remisión de proteinuria nefrótica del tratamiento inmunosupresor previo y el riesgo relativo para la remisión de proteinuria nefrótica posterior al uso de RTX. Además, se calculó la diferencia de proporciones de la remisión de proteinuria al mes y 6 meses posterior a la primera dosis de RTX con la prueba estadística χ^2 de McNemar considerando la significancia estadística con $p < 0.05$. Esto se realizó mediante el programa estadístico SPSS y Excel.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

<i>VARIABLE</i>	<i>DEFINICIÓN TEÓRICA</i>	<i>DEFINICIÓN OPERACIONAL</i>	<i>CLASIFICACIÓN</i>	<i>ESCALAS DE MEDICIÓN</i>
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo	Tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento de un niño	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	Condición organica, masculina o femenina.	Condición organica, masculina o femenina.	Cualitativa nominal dicotómica	Femenino Masculino
Clasificación de SN	-SN resistente a corticoides: falta de remisión a pesar de 4 semanas de tratamiento con corticoides a dosis altas. -SN dependiente de corticoides -SN con recaídas frecuentes: presentación de 4 recaídas en 12 meses.	Niños con diagnóstico en base a respuesta a corticoides.	Cualitativa nominal politómica	-SN resistente a corticoides. -SN dependiente de corticoides. -SN recaídas frecuentes.
Diagnóstico histopatológico	-Enfermedad de cambios mínimos: microscopia electronica con apariencia normal, ensanchamiento y retracción de las apófisis podocitarias. -Glomeruloesclerosis focal y segmentaria: hialinosis segmentaria y esclerosis dentro de algunos glomérulos o colapso glomerular segmentario en la microscopia de luz; y con borramiento de podocitos en la microscopia electrónica. -Hiperplasia mesangial: proliferación de celulas mesangiales sin afectar luces capilares con más de 3 celulas mesangiales por area.	Niños con biopsia renal previa administración de RTX.	Cualitativa Dicotómica	-Enfermedad de cambios mínimos - Glomeruloesclerosis focal y segmentaria -Hiperplasia mesangial
Hipogammaglobulinemia	Disminución de inmunoglobulina IgG <p5 para la edad	IgG serica disminuida previa administración de RTX	Cuantitativa discreta	IgG serica disminuida previa administración de RTX

RESULTADOS

Se incluyeron 13 pacientes (5 mujeres y 8 hombres) que recibieron manejo con RTX entre marzo 2022 y junio 2024, todos entre 2 y 18 años (Tabla 1). Los 13 pacientes tenían antecedentes de haber recibido tratamiento inmunosupresor con mala respuesta o dependencia al mismo tratamiento. Por esta razón, acorde a prácticas del departamento se decidió la administración de RTX como manejo de tercera línea.

En cuanto a la respuesta a tratamiento previo al manejo con RTX, los pacientes presentaron la siguiente distribución de proporciones: 46.2% (n=6) con diagnóstico de SN corticodependiente, 46.2% (n=6) con diagnóstico de SN corticoresistente y 7.7% con SN de recaídas frecuente (7.7%) (Tabla 2). Referente al patrón histopatológico se reportó el 76.9% (n=10) con GEFyS, mientras que el 15.4% (n=2) reportó proliferación mesangial y el 7.7% (n=1) reportó ECM (Tabla 3).

También, se realizó determinación basal de Inmunoglobulina G a 5 pacientes (38.4%) y de los cuales, 4 presentaba hipogammaglobulinemia previa (30.8%) y 1 de ellos contaba con niveles normales (7.7%) (Ilustración 1).

Tratamiento inmunosupresor previo a la administración de RTX:

Los 13 pacientes recibieron como manejo de primera línea esquema con corticoides, posteriormente recibieron distintos inmunosupresores, entre los que destacan 2 pacientes con uso exclusivo de Ciclosporina 15.4% (n=2), 6 con uso exclusivo de FK 46.2% (n=6), 5 pacientes inicialmente recibieron FK con respuesta parcial, al cumplir 2 años con este manejo se realizó el cambio a Ciclosporina 38.5% (n=5) (Ilustración 2).

Uso de RTX:

En cuanto al número de bolos requeridos, solo el 7.7% de los pacientes han requerido aplicación de 5 bolos de RTX (n=1), otro 7.7% 1 han requerido 4 bolos 7.7% (n=1), el 23.1% han requerido 3 bolos (n=3), el 23.1% han requerido 2 bolos (n=3) y el 38.5% se encuentran en vigilancia después de la primera aplicación de RTX (n=5) (Tabla 6).

Se registró presencia de efectos adversos en el 30.8% (n=4), de los cuales fueron respuestas relacionadas con la infusión del fármaco como escalofríos, fiebre, mareo, náuseas y vomito. Estas reacciones únicamente requirieron disminución de la velocidad de la infusión, así como nueva administración de antihistamínicos pudiéndose completar administración posterior del fármaco (Tabla 7).

El uso de profilaxis posterior a RTX fue administrado por 3 meses con Trimetroprim + Sulfametoxazol al 69.2% (n=9), y se omitió en el 30.8% (n=4) sin reportarse infecciones graves (Tabla 8).

El uso de MMF como adyuvante del tratamiento inmunosupresor posterior a aplicación de RTX se adoptó recientemente, fue iniciado posterior al último bolo recibido en el 46.2% (n=6) y se omitió en el 53.8% (n=7) (Tabla 9).

Respuesta a manejo con RTX:

Previo a la administración del medicamento, la media de proteinuria nefrótica en los pacientes fue de 105mgm2SCh. Posterior a la primera infusión de RTX el 84.6% (n=11) de los pacientes mantuvieron la remisión posterior al mes de aplicación. Al compararlo con el 30.8% (n=4) de pacientes que mantuvieron remisión con manejo con manejo inmunosupresor se encontró que la administración de RTX es un factor protector con riesgo relativo 0.22 (IC 95%: 0.05-0.83). (Tabla 9)

Posterior a administración de primer bolo de RTX, los pacientes se mantuvieron en remisión de la proteinuria en promedio 4.2 meses, sin embargo, el 15.4% (n=2) de

los pacientes no permanecieron en remisión posterior al primer mes de la administración de RTX.

Al mes de la administración de RTX la proporción de pacientes que mantuvieron remisión fue del 84.6% (n=11). Mientras que, a los 6 meses, únicamente el 23.1% (n=3) mantuvieron remisión, esto mostró una diferencia proporcional significativa con $p < 0.05$. (Tabla 10).

El recuento en porcentaje de linfocitos CD19+ previo a primer bolo mostró una media de 17.1% con desviación estándar $\pm 8.05\%$. Mientras que el recuento total de linfocitos CD19+ mostró una media de 500 cel/uL con desviación estándar de ± 459 cel/uL.

DISCUSIÓN

Existen datos publicados sobre la eficacia del tratamiento con RTX en pacientes con SN resistente a manejo de primera y segunda línea como un poderoso ahorrador de corticoides y otros inmunosupresores.

En este estudio, se evaluó la efectividad del RTX en pacientes pediátricos con SN cortico resistente, cortico dependiente y con recaídas frecuentes. Los resultados indican que el RTX es eficaz en inducir remisión de la proteinuria en un significativo porcentaje de los pacientes, con una remisión media de 4.2 meses tras la primera administración.

Comparado con estudios previos realizados en Corea y Japón, donde se observó una mediana de 6.7 a 62.1 meses de remisión dependiendo del número de ciclos, nuestros resultados presentan una duración de remisión relativamente menor. Este hallazgo puede deberse a diferencias en la población estudiada, protocolos de tratamiento y criterios de inclusión.

Originalmente el uso de RTX fue indicado para el manejo de Linfoma Hodking, aún no se encuentra establecida la posología del tratamiento con RTX para SN, en nuestro estudio únicamente se llegó a observar los efectos de 4 bolos de RTX y existen literaturas que reportan hasta 15 bolos, por lo que es recomendable darle seguimiento a este trabajo para poder proponer un protocolo o guía de manejo que optimice el tratamiento.

En cuanto a las complicaciones, la incidencia de efectos adversos como escalofríos, fiebre y vómitos fue comparable a la reportada en la literatura internacional. La administración profiláctica de trimetoprim+sulfametoxazol coincidió con los resultados presentados por otros estudios, ya que en nuestra población observada no se reportó ninguna infección grave.

Una limitación importante de nuestro estudio es el tamaño de la muestra, que puede influir en la generalización de los resultados ya que recordemos que el estudio más grande fue realizado por la Sociedad Europea de nefrología en donde se incluyeron

1328 niños de varios centros. Futuros estudios deberían considerar un mayor número de pacientes y un periodo de seguimiento más largo para validar estos hallazgos en la población mexicana.

En términos de implicaciones clínicas, nuestros resultados sugieren que el RTX es una opción viable y relativamente segura como tratamiento de tercera línea en pacientes pediátricos con síndrome nefrótico resistente y dependiente de corticoides. Recomendamos la implementación de protocolos estandarizados para la administración de RTX y el monitoreo de efectos adversos a largo plazo.

Igualmente se ha de establecer cuantas aplicaciones son necesarias y cuantas son recomendadas con el objetivo de evitar reacciones adversas ya sea se relacionen con la administración del fármaco o con la depleción prolongada de linfocitos CD19+.

CONCLUSIÓN

En conclusión, el estudio llevado a cabo demuestra que el RTX es una opción viable y relativamente segura como tratamiento de tercera línea en pacientes pediátricos con SN resistente y dependiente de corticoide, con una limitación de tamaño de muestra para determinar su efectividad en SN con recaídas frecuentes. A pesar de las limitaciones en el tamaño de la muestra y el corto periodo de seguimiento, los resultados sugieren una efectividad moderada del RTX en inducir remisión de la proteinuria.

Es crucial establecer protocolos estandarizados para la administración de RTX y el monitoreo a largo plazo de los efectos adversos, especialmente para optimizar el tratamiento y minimizar riesgos como la hipogammaglobulinemia.

El uso concomitante de MMF posterior al RTX fue una práctica reciente en la población estudiada y podría haber influido en la efectividad del tratamiento. Futuros estudios deben considerar un mayor número de pacientes y un periodo de seguimiento más extenso para validar estos hallazgos en la población mexicana y proponer guías de manejo adecuadas.

Es necesario un monitoreo cuidadoso y la estandarización de protocolos para la administración de RTX, incluyendo la dosificación y la gestión de efectos secundarios como la hipogammaglobulinemia.

La incorporación de MMF como tratamiento adyuvante debe ser evaluada en estudios futuros con una mayor muestra de pacientes y un seguimiento prolongado.

Por último, la implementación de protocolos estandarizados y el monitoreo de efectos adversos a largo plazo son recomendables para asegurar la viabilidad y seguridad del RTX como tratamiento para el síndrome nefrótico pediátrico resistente a corticoides

En resumen, aunque los resultados son preliminares y se requiere mayor investigación para confirmar estos hallazgos, el RTX representa una opción terapéutica valiosa para niños con síndrome nefrótico resistente y dependiente de corticoides, ofreciendo una esperanza de mejorar su calidad de vida y pronóstico a largo plazo.

PROPUESTAS A FUTURO

Realizar un estudio de cohorte analizando con regresión lineal multivariada los distintos factores que podrían impactar en la remisión de la proteinuria en este tipo de pacientes.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad 2023-2024	Sept.	Octubre	Nov.	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio
Delimitación del Tema a Estudiar.	x								
Presentación con Asesores.	x								
Investigación Bibliográfica.		x	x						
Elaboración de Marco Teórico.		x	x						
Intervención.		x							
Análisis de Resultados.								x	
Presentación Final del Trabajo.									x

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Choi, N. Min, J. Kim, J.H. Gyung Kang, H. (2023) *Efficacy and safety of long-term repeated use of rituximab patients with nephrotic syndrome*. Republic of Korea: International Pediatric Nephrology Association. Springer Nature.
2. Zurowska, A. Drozynska-Duklas, M. Topaloglu, R. (2023) *Rituximab-associated hypogammaglobulinemia in children with idiopathic nephrotic syndrome: results of an ESPN survey*. Sociedad Europea de Nefrología Pediátrica. International Pediatric Nephrology Association. Springer Nature.
3. Onuki, Y. Fujinaga, S. *Long-term prognosis of rituximab-induced hypogammaglobulinemia in children with complicated steroid-dependent nephrotic syndrome: impact of multiple rituximab courses*. (2022) Japan. International Pediatric Nephrology Association. Springer Nature.
4. Mathew, G. Sinha, A. Ahmed, A. Grewal, N. (2022) *Efficacy of rituximab versus tacrolimus in difficult-to-treat steroid-sensitive nephrotic syndrome: an open-label pilot randomized controlled trial*. India. International Pediatric Nephrology Association. Springer Nature.
5. Yu-hin, E. Tullus, K. (2020) *Rituximab in children with steroid sensitive nephrotic syndrome: in question of the optimal regimen*. International Pediatric Nephrology Association. Springer Nature.
6. Ellis, D. Avner William, E. (2016) *Pediatric Nephrology*. Heidelberg Berlin: Springer Reference.
7. Kanwal, K. William Schnaper, H. C. (2017) *Clinical Pediatric Nephrology*. U.S: CRC Press Taylor & Francis Group.
8. KDIGO 2021 *Clinical Practice Guideline for the Management of glomerular Diseases*. International Society of Nephrology. Official Journal of the International Society of Nephrology. Chapter 4: Nephrotic syndrome in children.
9. Ravani, P. Rossi, Bonanni A. (2015) *Rituximab in children with steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicenter, open-label, noninferiority, randomized controlled trial*. J Am Soc Nephrol.

10. Jimenez, M. Rodríguez, A. (2021) *Rituximab en el síndrome nefrótico idiopático*. Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla. Revista Anales de Nefrología Pediátrica Mayo-Agosto 2021: 1(2): 40-47.
11. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F, Hui NK, Boyer O, Saleem MA, Feltran L, Müller-Deile J, Becker JU, Cano F, Xu H, Lim YN, Smoyer W, Anochie I, Nakanishi K, Hodson E, Haffner D; *International Pediatric Nephrology Association. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome*. *Pediatr Nephrol*. 2020 May 7. Doi: 10.1007/s00467-020-04519-1.
12. Taketomo, C.K. Hodding, J. Kraus, D.M. (2014) *Manual de prescripción pediátrica y neonatal*. Lexi-Comp.
13. Mathew, G. Sinha, A. Ahmed, A. Grewal, N. (2022) *Efficacy of rituximab versus tacrolimus in difficult-to-treat steroid-sensitive nephrotic syndrome: an open-label pilot randomized controlled trial. India*. International Pediatric Nephrology Association. Springer Nature.
14. Yu-hin, E. Tullus, K. (2020) *Rituximab in children with steroid sensitive nephrotic syndrome: in question of the optimal regimen*. International Pediatric Nephrology Association. Springer Nature.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional.

El número de población al que se le administre RTX es limitado.

Sesgo de mala clasificación.

ANEXOS

Sexo	Pacientes	
Fem	5	38.5
Masc	8	61.5
Total	13	100.0

Tabla 1. Clasificación por sexo

Clasificación acorde a respuesta a tratamiento

		Frecuencia	Porcentaje
		a	
Válido	Corticodep	6	46.2
	Corticoresist	6	46.2
	Rec_Frec	1	7.7
	Total	13	100.0

Tabla 2. Clasificación acorde a respuesta a tratamiento

Patrón histopatológico

		Frecuencia	Porcentaje
		a	
Válido	ECM	1	7.7
	GEFyS	10	76.9
	Prolif_Mes	2	15.4
	Total	13	100.0

Tabla 3. Diagnósticos histopatológicos

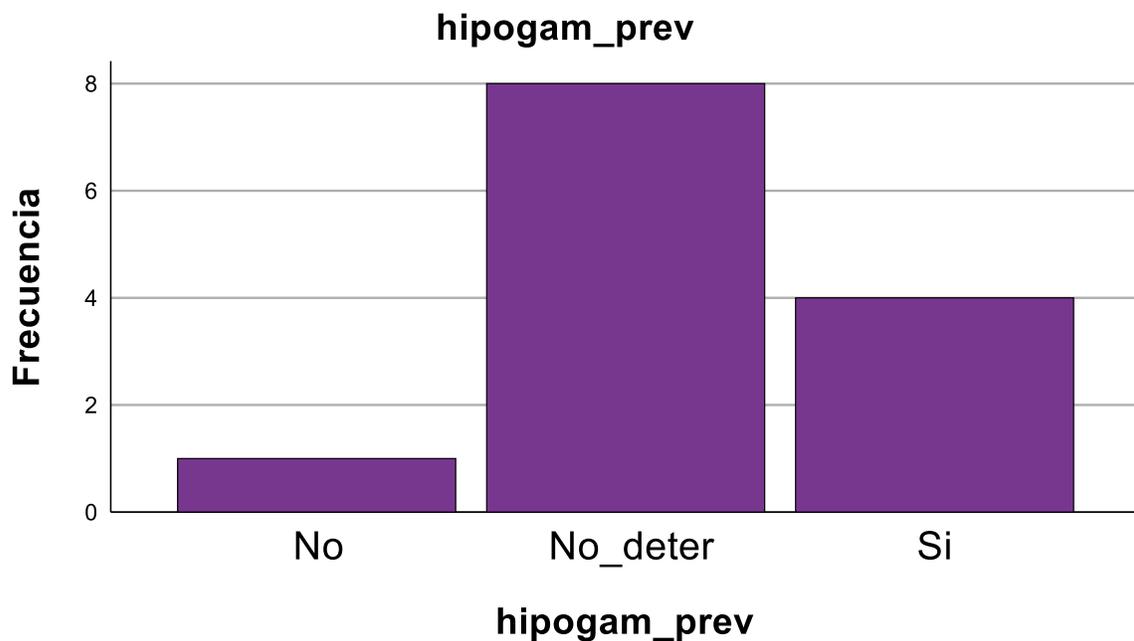


Ilustración 1. Determinación basal de inmunoglobulina IgG

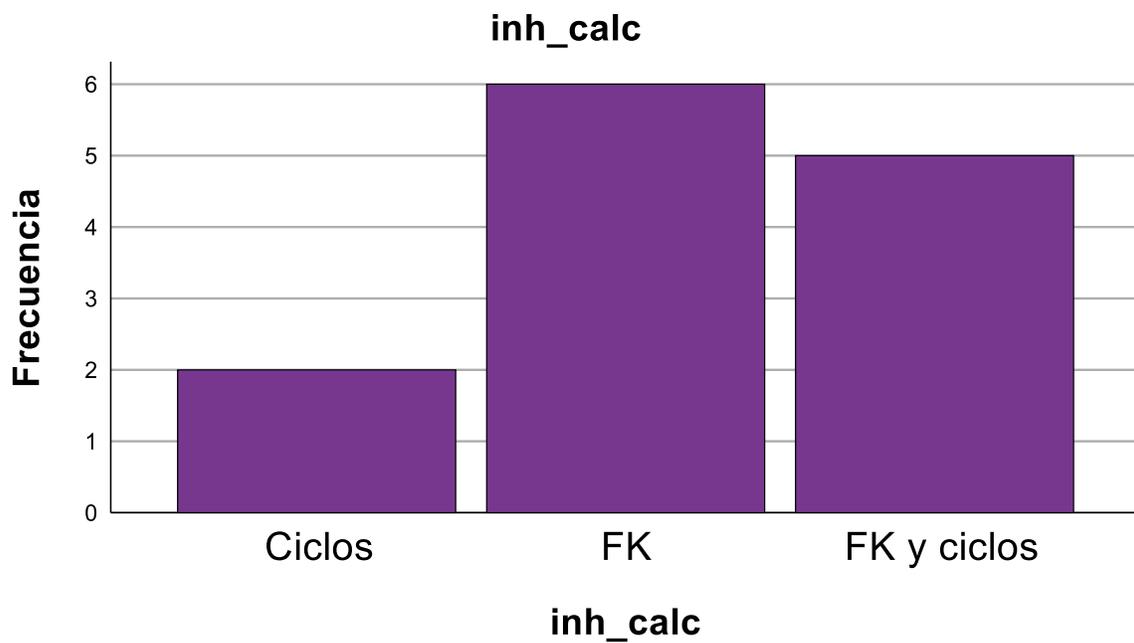


Ilustración 2. Tratamiento previo con inmunosupresor

**Número de ciclos de RTX
administrados**

		Frecuencia	Porcentaje
		a	
Válido	1	5	38.5
	2	3	23.1
	3	3	23.1
	4	1	7.7
	5	1	7.7
	Total	13	100.0

Tabla 6. Ciclos de Rituximab aplicados

Efectos adversos (ea)

		Frecuencia	Porcentaje
		a	
Válido	No	9	69.2
	Si	4	30.8
	Total	13	100.0

Tabla 7. Efectos

adversos

Uso de profilaxis

		Frecuencia	Porcentaje
		a	
Válido	No	4	30.8
	Si	9	69.2
	Total	13	100.0

Tabla 8. Uso de

profilaxis

Estimación de riesgo relativo

Valor	Intervalo de confianza de 95 %

		Inferior	Superior
Para cohorte	.222	.059	.836
Remision_prot = No			
N de casos válidos	26		

Tabla 9. Riesgo relativo para remisión de proteinuria 1 mes posterior al uso de RTX.

Tabla cruzada Remision_1m_1b*Remision_6m_1b

		Remision_6m_1b		Total	Valor p	
		Si	No			
Remision al mes	Si	Recuento	3	8	11	
		% del total	23.1%	61.5%	84.6%	
	No	Recuento	0	2	2	
		% del total	0.0%	15.4%	15.4%	
Total		Recuento	3	10	13	0.008
		% del total	23.1%	76.9%	100.0%	

Tabla 10. Proporción de pacientes que mantuvieron remisión de proteinuria al mes y 6 meses.