



BUAP



Facultad de Medicina

Hospital Infantil de Tlaxcala

“Análisis clínico de una serie de casos de pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente, corticodependiente y con recaídas frecuentes en el Hospital Infantil de Tlaxcala”

Tesis para obtener el Diploma de Especialidad en

PEDIATRÍA

Presenta:

Chichino Pinto Itzel

Director de tesis:

Dra. Eloísa Rivera Brito M.C

Asesor de tesis:

Osorio Antonio Federico

H. Puebla de Z. agosto 2025

Dra. Griselda Fuentes Fuentes

Jefa de división de Enseñanza e Investigación

Dr. Luis Enrique Muñoz Pérez

Profesor titular

Director de tesis

Dra. Eloisa Rivera Brito

Asesor de tesis

Dr. Federico Osorio Antonio

DEDICATORIAS:

A mis papás, este logro es testimonio de su grandioso amor y dedicación. Gracias por su incondicional presencia en mi vida, por su ejemplo y por su amor infinito. Este trabajo de tesis es un tributo a su legado y a la admiración que siento por ustedes.

A Sebastián, tu mano siempre fue mi tierra firme, gracias por compartir con ilusión este camino.

AGRADECIMIENTOS

A mis pacientes, mis más grandes maestros, siempre es por ustedes.

A mis adscritos, gracias por cada enseñanza, por sus palabras sabías, su semilla de conocimientos germinó en el espíritu y el alma. Los llevaré siempre presente.

A las enfermeras con quien compartí tantas vivencias, gracias por su apoyo, por su aliento, por su amistad y sus enseñanzas.

A mis amigos, residentes de mi sede y rotantes, gracias por alegrarme siempre y por compartir tanto.

Por supuesto, a Dios, mi roca eterna, por ser el autor de mi vida, por estar conmigo a donde quiera que fuera y hacerme saber que los sueños si se hacen realidad cuando los deseas con todo el corazón.

¡Gracias Hospital Infantil de Tlaxcala!

ÍNDICE GENERAL

1. INDICE	3
INDICE DE TABLAS Y FIGURAS	2
2. ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS Y SIMBOLOS	2
3. RESUMEN	3
4. INTRODUCCIÓN	4
5. ANTECEDENTES GENERALES	5
Epidemiología	5
Etiología	5
Patogenia	6
Historia clínica.....	8
Características clínicas	8
Evaluación Diagnóstica.....	9
Clasificación	10
Tratamiento	11
Historia natural y pronóstico	15
6. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	16
7. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
8. JUSTIFICACIÓN	20
9. OBJETIVOS	21
GENERALES.....	21
ESPECIFICOS.....	21
10. MATERIAL Y MÉTODOS	21
TIPO DE ESTUDIO	21
POBLACIÓN FUENTE	22
POBLACION ELEGIBLE	22
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	22
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	22
MUESTREO	22
11. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN	22
12. RESULTADOS	26

13. DISCUSION	30
14. CONCLUSIONES	31
15. PERSPECTIVAS	32
16. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	34
17. ANEXOS	37

1. INDICE E INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

Tabla 1. Clasificación etiológica de síndrome nefrótico.....	10
Tabla 2. Variables bioquímicas al ingreso de los pacientes dentro del estudio.....	29
Tabla 3. Comparativo del tratamiento farmacológico en HIT con guías KDIGO 2021....	29

FIGURAS

Figura 1 Algoritmo de tratamiento en pacientes con recaídas frecuentes.....	13
Figura 2. Algoritmo de tratamiento para el síndrome nefrótico en niños.....	14
Figura 3. Distribución por sexo.....	26
Figura 4. Distribución de la edad al diagnóstico.....	26
Figura 5. Distribución por jurisdicción de residencia.....	26
Figura 6. Frecuencia de primer tratamiento administrado al diagnóstico.....	27
Figura 7. Porcentaje de remisión después del primer tratamiento administrado.....	27
Figura 8. Frecuencia de tiempo de tratamiento en meses.....	28
Figura 9. Frecuencia de último tratamiento administrado.....	28
Figura 10. Frecuencia de resultado histopatológico.....	28

2. ABREVIATURAS, ACRONIMOS Y SIMBOLOS

HIT: Hospital Infantil de Tlaxcala

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

MCD: enfermedad de cambios mínimos

GEFS: glomeruloesclerosis focal y segmentaria

MN: nefropatía membranosa

MPGN: glomerulonefritis membranoproliferativa

VPF: factor de permeabilidad vascular

LDL: low density lipoprotein

VLDL: very low density lipoprotein

LCAT: lecitina-colesterol aciltransferasa

HDL: High Density Lipoprotein

IRA: Lesión renal aguda

FRNS : Síndrome nefrótico con recaídas frecuentes

CFM: Ciclofosfamida

AZA: Azatioprina

CsA ciclosporina

TAC: tacrolimus

RTX: Rituximab

MMF: Micofenolato

TXM: Rituximab

3. RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción:

El síndrome nefrótico es una de las glomerulopatías más frecuentes en la población pediátrica, caracterizada por proteinuria masiva, hipoalbuminemia, edema e hiperlipidemia. Su manejo inicial se basa en corticosteroides, sin embargo, hasta el 30% de los casos desarrollan corticorresistencia, corticodependencia o recaídas frecuentes, lo que complica su tratamiento. En México, y específicamente en Tlaxcala, no existen datos epidemiológicos específicos sobre esta patología, lo que limita la implementación de estrategias terapéuticas adaptadas a la población local.

Objetivo General:

Analizar las características clínicas, epidemiológicas y la evolución terapéutica de pacientes pediátricos con síndrome nefrótico corticorresistente, corticodependiente y con recaídas frecuentes atendidos en el Hospital Infantil de Tlaxcala (HIT) durante el periodo 2018-2023.

Material y Métodos:

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y analítico en el HIT. Se incluyeron pacientes pediátricos de 2 a 12 años con diagnóstico de síndrome nefrótico corticorresistente, corticodependiente o con recaídas frecuentes, excluyendo casos secundarios a enfermedades autoinmunes. Se analizaron variables epidemiológicas, clínicas, bioquímicas, histopatológicas y de respuesta terapéutica según los expedientes clínicos.

Resultados:

Se identificaron 18 casos de síndrome nefrótico en una población total de 11,938 pacientes (prevalencia de 0.15%), de los cuales 12 cumplieron con los criterios de inclusión. La mayoría fueron varones (75%) con una edad promedio al diagnóstico de 4 años. El 50% de los pacientes provenía de la Jurisdicción Sanitaria 1. El tratamiento inicial con prednisona logró remisión en el 75% de los casos, aunque algunos pacientes presentaron corticorresistencia (5), corticodependencia (1) o recaídas frecuentes (5). Los tratamientos escalados incluyeron

ciclosporina, micofenolato y esquemas combinados. Al final del seguimiento, el 50% de los pacientes alcanzaron remisión total. Histológicamente, la glomeruloesclerosis focal y segmentaria fue la lesión más frecuente (75%).

Conclusiones:

El manejo del síndrome nefrótico en pacientes pediátricos del HIT refleja adherencia parcial a las guías KDIGO 2021, adaptándose a los recursos disponibles. La glomeruloesclerosis focal y segmentaria destaca como la lesión histopatológica predominante en los casos analizados. Aunque se logró remisión en la mitad de los pacientes, persiste la necesidad de optimizar estrategias diagnósticas y terapéuticas, incluyendo biopsias tempranas y tratamientos personalizados, para mejorar el pronóstico clínico y la calidad de vida de los pacientes.

4. INTRODUCCIÓN

El síndrome nefrótico es una glomerulopatía primaria frecuente en la edad pediátrica, caracterizada clínicamente por proteinuria masiva, hipoalbuminemia, edema e hiperlipidemia. Su incidencia global es de aproximadamente 4.7 por cada 100,000 niños al año, mientras que la prevalencia varía entre 12 y 16 por cada 100,000 menores de 16 años. En términos etiológicos, el síndrome nefrótico se clasifica en primario e idiopático, siendo las causas más comunes la enfermedad de cambios mínimos (MCD) y la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS). A pesar de que la mayoría de los pacientes responde favorablemente al tratamiento inicial con corticosteroides, hasta el 30% desarrolla resistencia, dependencia o recaídas frecuentes, lo que complica su manejo clínico y pronóstico a largo plazo.

En México, particularmente en el estado de Tlaxcala, no se cuenta con datos epidemiológicos robustos sobre la incidencia y prevalencia del síndrome nefrótico en la población pediátrica. En este contexto, el Hospital Infantil de Tlaxcala, como centro de referencia, atiende regularmente pacientes con este padecimiento, incluyendo aquellos que no responden al tratamiento estándar con esteroides y requieren alternativas terapéuticas más complejas, como inmunosupresores o inhibidores de calcineurina.

Este estudio se propone analizar las características clínicas, epidemiológicas y la respuesta terapéutica en una serie de casos de pacientes pediátricos con síndrome nefrótico corticorresistente, corticodependiente y con recaídas frecuentes tratados en el Hospital Infantil de Tlaxcala. Los hallazgos contribuirán a establecer protocolos de diagnóstico y

tratamiento adaptados a la población local, en alineación con guías internacionales como KDIGO 2021 y los recursos disponibles en la institución.

5. ANTECEDENTES GENERALES

El síndrome nefrótico es la glomerulopatía primaria más común en la edad pediátrica. En términos clínicos es una enfermedad glomerular caracterizada por la triada de proteinuria en rangos nefróticos (≥ 40 mg/m²/hora o relación de proteína/creatinina en orina ≥ 200 mg/ml o 3+ proteína en la tira de orina reactiva), Hipoalbuminemia (<25 g/L) y edema.

La proteinuria es el signo clínico de la lesión del podocito (podocitopatía) que causa pérdida de la permeabilidad selectiva de la barrera de filtración glomerular al paso de las proteínas a través de la pared capilar glomerular (Noone et al., 2018; Downie, et al., 2017).

Epidemiología

El síndrome nefrótico es la enfermedad glomerular más frecuente en la infancia. La prevalencia es de 12 a 16 por cada 100, 000 niños menores de 16 años.

La incidencia anual reportada en niños es de 4.7 por 100,000 niños por año en todo el mundo (Ji Won Lee et al., 2020; Trautmann et al., 2020).

70% de los pacientes con síndrome nefrótico de cambios mínimos son menores de 5 años; 20 a 30% de los pacientes adolescentes tienen síndrome nefrótico de cambios mínimos. La glomeruloesclerosis focal segmentaria se desarrolla en niños a una edad media de 6 años (Eddy & Symons, 2003).

Etiología

Actualmente este síndrome es una constelación bastante heterogénea de etiologías distintas.

Además del tipo congénito de síndrome nefrótico, existen etiologías diferentes, como trastornos glomerulares, vasculitis, infecciones, toxinas, neoplasias malignas, mutaciones genéticas (Tuttle & Greenbaum, 2019).

Se reconoce las mutaciones en más de 70 genes que codifican proteínas clave de los podocitos que causan la enfermedad (NPHS1, NPHS2, CD2AP, TRCP6yACTN4); otros se expresan en la membrana basal glomerular o mitocondrias, o codifican factores de transcripción necesarios para el desarrollo normal (WT1, LMX1B). Las mutaciones genéticas están presentes en el 10-20 % de los pacientes con resistencia esporádica a los esteroides y

en una mayor proporción de pacientes con síndrome nefrótico familiar (Kjell Tullus et al., 2018).

Las causas más comunes del síndrome nefrótico en los niños son la enfermedad de cambios mínimos idiopática (MCD) y la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) (Tuttle & Greenbaum, 2019).

El grupo etario del niño con síndrome nefrótico nos orienta a las causas más probables:

El síndrome nefrótico congénito (en los 3 primeros meses de vida) en su mayoría tiene una causa genética, pero puede ser por infección congénita.

El síndrome nefrótico infantil (de 3 a 12 meses de edad) también puede ser genético.

De existir antecedentes heredofamiliares de síndrome nefrótico, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, anomalías extrarrenales como parte del síndrome nefrótico sindrómico, resistencia a los esteroides, que no haya recidiva del SN con trasplante renal o consanguinidad, también nos orienta a una causa genética.

La enfermedad establecida por herencia autosómica recesiva y dominante típicamente se presenta en niños pequeños y adolescentes, respectivamente.

El síndrome nefrótico idiopático se presenta mayormente entre los 2 a 7 años de edad, predominantemente en el sexo masculino, en una relación 3:1 hombre: mujer; la mayoría de estos niños tienen enfermedad de cambios mínimos idiopática y responden a corticosteroides, pero también pueden ser resistentes a estos.

En adolescentes, la glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria, la nefropatía membranosa (MN) y la glomerulonefritis membranoproliferativa (MPGN) son las causas más comunes de síndrome nefrótico, sin embargo, también tienen riesgo de causas secundarias como lupus eritematoso sistémico, infección por hepatitis B y C, o por virus de la inmunodeficiencia humana (Tuttle & Greenbaum, 2019; Watanabe et al., 2019).

Patogenia

La lesión del podocito y el diafragma de filtración es el factor clave de la proteinuria, ya sea por mecanismos inmunológicos o genéticos, implicados de forma independiente o multifactorial.

Existen defectos de la barrera de filtración glomerular y podocitaria

Los podocitos son células altamente diferenciadas que apoyan y controlan el mecanismo de filtración de la membrana basal glomerular.

Estas células poseen limitada capacidad para dividirse y regenerarse por lo que son vulnerables a las lesiones.

La destrucción de podocitos también conduce a daño glomerular irreversible, una pérdida de más de 20% conduce al desarrollo de glomeruloesclerosis y pérdida progresiva de la función renal. (Tuttle & Greenbaum, 2019; Chen et al., 2021; Downie et al., 2017).

Desregulación inmune

Hay evidencia de que linfomas de células T pueden desarrollar el SN.

El sarampión también puede inducir una remisión espontánea temporal del síndrome nefrótico por depresión de la inmunidad mediada por células y subconjuntos de células T.

Estos patrones clínicos aluden que la desregulación de las células T tiene un papel en la fisiopatología de la enfermedad (Tuttle & Greenbaum, 2019; Chen et al., 2021; Downie et al., 2017).

Factores circulantes sistémicos

Los factores de permeabilidad circulantes también pueden desempeñar un papel en la patogenia del síndrome nefrótico, como lo demuestra la recurrencia de la proteinuria después del trasplante renal en el contexto de la GEFS (Tuttle & Greenbaum, 2019; Chen et al., 2021; Downie et al., 2017).

Se informan muchos tipos de factores circulantes en enfermedad de cambios mínimos idiopática y la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, singularmente el factor de permeabilidad vascular (VPF) y la hemopexina, se postula que cambian la permeabilidad glomerular en el contexto de enfermedad de cambios mínimos idiopática. Se cree que la hemopexina altera el citoesqueleto de los podocitos, lo que aumenta la difusión de la albúmina a través de la membrana glomerular.

En la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, los factores circulantes adicionales incluyen la citocina 1 similar a la cardiotrofina (CLC-1), produce un incremento de la permeabilidad glomerular a la albúmina, así como a un descenso de la expresión de nefrina en los glomérulos (Tuttle & Greenbaum, 2019; Chen et al., 2021; Downie et al., 2017).

Además, existe hipercoagulabilidad misma que es multifactorial por incremento de factores protrombóticos circulantes como el factor V y VIII y fibrinógeno; disfunción en la agregación plaquetaria; pérdida urinaria de factores anticoagulantes como proteína C y S, y antitrombina III, y disminución del volumen intravascular (Tuttle & Greenbaum, 2019; Chen et al., 2021; Downie et al., 2017).

La hiperlipidemia que se presenta en el síndrome nefrótico es el resultado de diversos mecanismos como aumento de la síntesis de colesterol, triglicéridos y lipoproteínas en el hígado; la hipoalbuminemia, ya que la albúmina transporta el colesterol en el torrente sanguíneo, disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa que permite la maduración de LDL a partir de VLDL, y deficiencia adquirida de lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT) por pérdidas urinarias que impiden el desarrollo normal de HDL (Tuttle & Greenbaum, 2019; Chen et al., 2021; Downie et al., 2017).

Una muy buena respuesta a los corticosteroides en gran parte de los pacientes con MCD ha causado el uso de corticosteroides empíricos en niños con síndrome nefrótico, a menos que haya características clínicas o hallazgos de laboratorio que muestren diferentes causas (Tuttle & Greenbaum, 2019; Chen et al., 2021; Downie et al., 2017).

Historia clínica

Al estar frente a un paciente con síndrome nefrótico, el interrogatorio debe incluir preguntas sobre los síntomas del lupus como son rigidez, dolor e inflamación de las articulaciones; sarpullido; úlceras en boca; fotosensibilidad; caída del cabello; fiebre y malestar general, ingesta de medicamentos; factores de riesgo o síntomas sugestivos de infecciones que pueden causar síndrome nefrótico como los ya mencionados previamente (Ji Won Lee et al., 2020).

Características clínicas

El síntoma característico en el Síndrome nefrótico en su presentación es el edema, con inflamación periorbitaria, labial/escrotal y de las extremidades inferiores. En cuadros clínicos más severos, se puede presentar anasarca, lo que puede llevar a ascitis y derrame pleural/pericárdico (Ji Won Lee et al., 2020).

Esto llega a provocar dolor abdominal por disminución en la perfusión, íleo, disnea y extremidades frías (Ji Won Lee et al., 2020).

Los niños con síndrome nefrótico tienen un alto riesgo de graves infecciones bacterianas, por ejemplo, neumonía, peritonitis, sepsis debido a la disfunción de las células T y la pérdida de inmunoglobulinas en la orina.

Las infecciones son la causa principal de morbilidad y mortalidad en niños con síndrome nefrótico.

Los pacientes pueden presentar oliguria y disminución del volumen intravascular, lo que puede llevar a una lesión renal aguda (IRA), teniendo mayor riesgo los pacientes con infecciones concomitantes, con uso de medicamentos nefrotóxicos y corticorresistentes;

además, ya que hay un estado de hipercoagulabilidad existe riesgo de desarrollar trombosis. ((Eddy & Symons, 2003); Ji Won Lee et al., 2020)

Evaluación Diagnóstica

Las pruebas de laboratorio deben detectar las causas y complicaciones más probables.

Los estudios de laboratorios encontramos alterados en el síndrome nefrótico pueden ser: Albúmina de suero 2,5 miligramos por litro; proteínas en orina; proporción de proteína en orina / creatinina; orina de 24 h con más de 50 mg/kg/día o más de 40 mg/h/m²proteína; hiperlipidemia (colesterol y/o triglicéridos elevados); biometría hemática completa en donde se puede encontrar hemoglobina elevada por la hemoconcentración de la contracción del volumen intravascular del líquido que se mueve hacia el espacio intersticial. También puede encontrarse anemia o plaquetopenia si existe enfermedad renal crónica o una causa secundaria como Lupus Eritematoso Sistémico o malignidad; química sanguínea y electrolitos séricos en donde la hiponatremia leve, se encuentra comúnmente por la secreción de hormona antidiurética secundaria a la depleción del volumen intravascular; hay hipocalcemia por la albúmina sérica baja esto debido a que el 50% del calcio normalmente se une a la albúmina, el calcio ionizado suele ser normal, pero puede encontrarse bajo, posiblemente debido a la pérdida urinaria de 25-hidroxivitamina D; en cuanto a la creatinina, la función renal suele ser normal en el síndrome nefrótico idiopático, aunque existe la posibilidad de estar disminuida si hay una depleción importante del volumen intravascular, la creatinina sérica alta no relacionada con la depleción del volumen intravascular es más común con la glomerulonefritis focal y segmentaria y en el síndrome nefrótico secundario; en los niveles de complemento, es común C3 bajo en glomerulonefritis membrano proliferativa y en la glomerulonefritis posinfecciosa, que puede confundirse con síndrome nefrótico idiopático, C3 y C4 son característicamente bajos en la nefritis lúpica.

En cuanto a los estudios de imagen, se deberá realizar una radiografía de tórax, para descartar derrames pleurales, sin embargo, los derrames pequeños están casi siempre presentes y no requieren intervención. (Chan & Kjell Tullus, 2020).

Exámenes realizados en pacientes específicos:

En caso de sospechar Lupus Eritematoso Sistémico se deberán pedir anticuerpos antinucleares. Se pueden indicar serologías adicionales para esta enfermedad si se tiene alta sospecha.

En los pacientes con sospecha de infección se deberán pedir pruebas virales para VIH, hepatitis B y C.

La biopsia renal estará indicada para pacientes con enfermedad resistente a los esteroides, adolescentes mayores o pacientes con otros hallazgos que sugieran una causa distinta a la enfermedad de cambios mínimos.

Las pruebas genéticas son útiles en el síndrome nefrótico congénito e infantil, enfermedad sindrómica, familiar o si existen antecedentes de consanguinidad, así como en infantes con síndrome nefrótico resistente a los esteroides. (Ji Won Lee et al., 2020; Schijvens et al., 2018)

Clasificación

La clasificación del síndrome nefrótico de acuerdo a la etiología se puede clasificar en síndrome nefrótico primario o síndrome nefrótico secundario, como se muestra en la tabla 1.

SINDROME NEFROTICO PRIMARIO
Idiopático
Congénito
Genético
SINDROME NEFROTICO SECUNDARIO
Otras nefropatías <ul style="list-style-type: none"> - Glomerulonefritis aguda - Púrpura de Schonlein-Henoch - Nefropatía por IgA - Síndrome de Alport
Enfermedades sistémicas <ul style="list-style-type: none"> - Vasculitis - Lupus eritematosos sistémico - Diabetes mellitus - Artritis reumatoide - Amiloidosis - Síndrome hemolítico uremico
Enfermedades infecciosas (HVB, HVC, CMV, EBV, HIV, malaria)
Neoplasias (leucemia, linfoma de Hodgkin)
Farmacos (AINE, sales de oro, D-penicilamina, captopril)

Tabla 1. Clasificación etiológica de síndrome nefrótico. Fuente: (Noone et al., 2018)

También se clasifica según la respuesta al tratamiento con esteroides:

- Sensible a los esteroides
- Resistente a los esteroides: Proteinuria persistente a pesar de 60 mg/m² o 2 mg/kg durante 8 semanas, tras comprobar que no hay infección ni adherencia a la medicación.
- Dependiente de esteroides: 2 recaídas consecutivas que ocurren durante el destete a esteroides en días alternos o dentro de las 2 semanas posteriores a la interrupción del esteroide

De acuerdo a número de recaídas

- Con recaídas frecuentes con más de 2 recaídas en 6 meses de la respuesta inicial o más de 4 en 12 meses.

Tomando en cuenta que recaída se define como albúmina urinaria 3+ o proteinuria mayor de 40 mg/m² por hora, o relación proteína/creatinina urinaria mayor de 200 mg/g durante 3 días consecutivos (Noone et al., 2018).

Tratamiento

Esteroides

Desde 1950, los corticosteroides orales han sido el pilar del tratamiento de niños con síndrome nefrótico sensible a los esteroides. Sin embargo, estos medicamentos tienen efectos secundarios que son ampliamente conocidos como obesidad, presión arterial alta, osteoporosis, retraso del crecimiento lineal, supresión suprarrenal, características de cushingnoides, diabetes mellitus, glaucoma, cataratas y trastornos psiquiátricos. Raramente se observan con el medicamento inmunosupresivo ahorradores de esteroides.

No hay evidencia de que los corticosteroides tengan un efecto modificador de la enfermedad en síndrome nefrótico sensible a esteroides (Schijvens et al., 2018).

En la actualidad a nivel global se proponen pautas estandarizadas de tratamiento con dosis altas de prednisona o prednisolona. Sin embargo, actualmente el tratamiento se basa en gran parte en recomendaciones empíricas en lugar de ensayos clínicos (Schijvens et al., 2018)

En el tratamiento del síndrome nefrótico, se usan frecuentemente glucocorticoides como la prednisona y la prednisolona. El estado nefrótico no influye en la absorción, ya que hay un perfil de biodisponibilidad parecido.

Se han investigado diferentes regímenes de tratamiento. Para mantener la remisión en los niños, la dosis única diaria aparentemente es igual de eficaz que multidosis.

En pacientes con síndrome nefrótico, la fracción libre de prednisolona aumenta por la unión a proteínas saturables; después, sucede la eliminación más rápida y hay aumento en el volumen de distribución, lo que conlleva a una reducción de las concentraciones totales del

fármaco y ningún cambio en la concentración. Por lo que no es necesario ajustar la dosis de prednisona/prednisolona en pacientes con síndrome nefrótico con depuración renal normal (Schijvens et al., 2018).

Tratamiento del primer episodio

En 1970 se estableció el primer protocolo de corticosteroides por el International Study of Kidney Disease in Children. Este esquema incluía prednisona a 60 mg/m²/día por 4 semanas, y posteriormente a 40 mg/m² en días alternos por 4 semanas más.

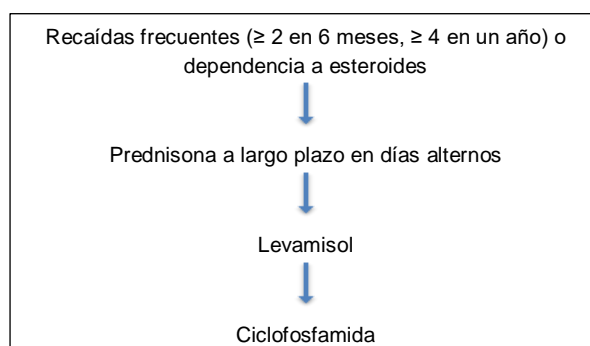
Una revisión sistemática, realizada en 2007 de la base de datos Cochrane propuso la preponderancia de los protocolos que extienden la terapia con corticosteroides de tres a seis meses después del primer episodio del síndrome, con una disminución estimada de riesgo de recaída del 30%, aunque esto no se ha podido confirmar.

Tratamiento de las recaídas

En general, la gran mayoría de estudios muestran una tasa de recaída del 70 al 90 % a los 12 meses. Los niños más pequeños tienden a tener cursos más graves.

La prednisolona se administra en una dosis calculada a 2 mg/kg/d (en una dosis o dividida) hasta que la proteína en la orina sea negativa o solo existan trazas durante tres días consecutivos (se considera remisión), y después dosis única calculada a 1,5 mg/kg en días alternos durante 4 semanas. Entonces, el tratamiento para una recaída puede tener duración entre 5-6 semanas, y no hay evidencia de que el tratamiento prolongado de una recaída determine el resultado a largo plazo de la enfermedad.

Cuando el paciente no está en remisión posterior a 2 semanas de tratamiento con prednisolona todos los días, el tratamiento se prolonga otras 2 semanas. Si estos pacientes no muestran remisión a pesar de 4 semanas de tratamiento se consideran como resistencia tardía a los esteroides, las guías clínicas marcan el siguiente algoritmo de tratamiento (Figura 1.) (Ji Won Lee et al., 2020).



Recaídas frecuentes

Recaídas frecuentes

Recaídas frecuentes

Recaídas frecuentes

Recaídas frecuentes o
toxicidad del inhibidor de
la calcineurina

Figura 1. Algoritmo de tratamiento en pacientes con recaídas frecuentes. (Kjell Tullus et al., 2018)

La frecuencia de las recaídas durante la infancia y la necesidad de inmunosupresores no esteroideos, como la ciclosporina o la ciclofosfamida, predicen la enfermedad activa en adultos jóvenes (Noone et al., 2018.)

Aquellos pacientes que no logran la remisión después de 4-6 semanas de tratamiento tienen síndrome nefrótico resistente a los esteroides.

La duración de prednisona requerida antes de que un paciente sea considerado resistente a los esteroides es un tema de discusión y se han informado períodos de tratamiento más prolongados de 6-8 semanas, así como pulsos adicionales de metilprednisolona intravenosa (Trautmann et al., 2020)-

Síndrome nefrótico resistente a esteroides

Se considera que un paciente tiene síndrome nefrótico resistente a esteroides si no hay remisión a pesar del tratamiento con prednisolona, a dosis de 2 mg/kg/día o 60 mg/m²/día por 4 semana. Esta definición es en base a que 95 % de los pacientes con síndrome nefrótico sensible a los esteroides en 4 semanas de tratamiento corticoesteroide logra remisión, y que las terapias más prolongadas se asocian con una alta incidencia de efectos adversos por medicación. Se debe excluir infecciones sistémicas como peritonitis, celulitis, infecciones respiratorias, que pueden provocar proteinuria persistente. La resistencia inicial se considera en la falta de remisión en el primer episodio de síndrome nefrótico, y la resistencia tardía se define en pacientes que inicialmente son sensibles a esteroides, y después presentan resistencia a estos, durante una recaída (Kjell Tullus et al., 2018/Sinha & Bagga, 2012).

Mientras que las guía KDIGO que están en revisión 2024 marcan el siguiente algoritmo.

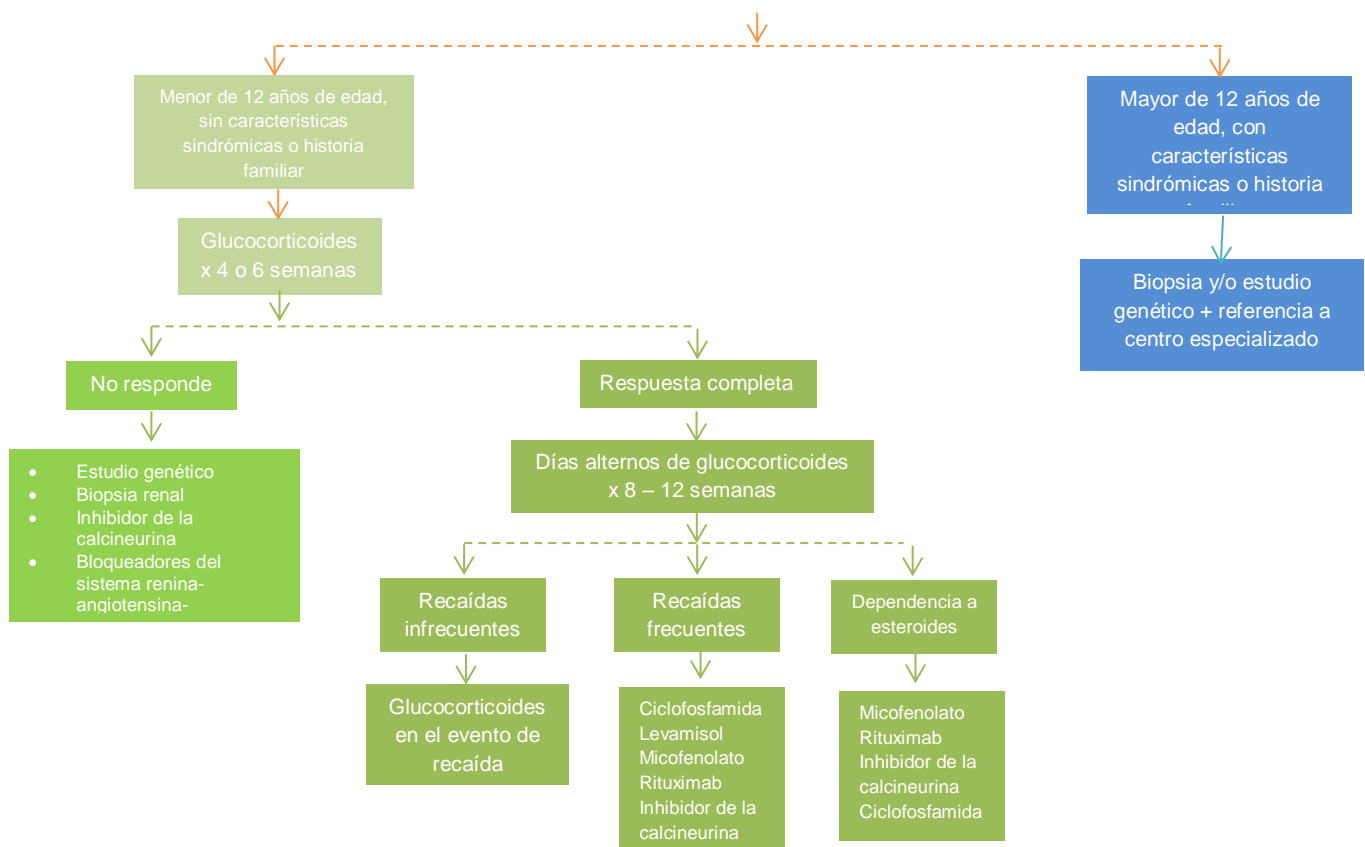


Figura 2. Algoritmo de tratamiento para el síndrome nefrótico en niños.

Fuente: guía de practica clinica KDIGO 2021

La remisión completa se considera cuando por tira reactiva hay presencia de trazas o proteinuria negativa, o con una proporción de proteína a creatinina en orina inferior a 0.2. Se considera remisión parcial en los pacientes que muestran un nivel de proteinuria de 1 a 2+ (proteína en orina: creatinina en orina de 0.2 - 2), albúmina sérica mayor a 2,5 g/dl y sin edema (Kjell Tullus et al., 2018/Sinha & Bagga, 2012).

El síndrome nefrótico resistente a los esteroides se ha asociado a un pronóstico renal desfavorable, 36 a 50% de los pacientes progresan a una enfermedad renal en etapa terminal en 10 años (Ji Won Lee et al., 2020).

El manejo de los pacientes con síndrome nefrótico resistente a esteroides es complicado, muestran una respuesta variable a la inmunosupresión, efectos adversos de la terapia prolongada y riesgo de daño renal progresivo (Sinha & Bagga, 2012).

El objetivo de tratar el síndrome nefrótico corticorresistente es lograr la remisión completa, sin embargo, es satisfactorio que exista remisión incluso parcial.

Se recomienda como principal tratamiento en niños con síndrome nefrótico corticorresistente a los inhibidores de la calcineurina con prednisolona a bajas dosis. El papel basado en la evidencia para el tratamiento con otros fármacos, incluidos ciclofosfamida, micofenolato mofetilo y rituximab, es escaso (Kjell Tullus et al., 2018).

Historia natural y pronóstico

El indicador pronóstico más importante en el síndrome nefrótico es la respuesta a los esteroides. Alrededor de 60-80% de los niños con síndrome nefrótico que responden a los esteroides presentan recaídas y aproximadamente el 60% de ellos tendrán más de cinco recaídas. La edad de presentación superior a 4 años y la remisión dentro de los 7 a 9 días de inicio de tratamiento con esteroides en ausencia de microhematuria son predictivos de menor número de recaídas (Chan & Kjell Tullus, 2020).

Para los pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria resistentes a los esteroides, el curso clínico suele ser muy desafiante. Con los tratamientos actuales, algunos niños logran una remisión sostenida con uno de los medicamentos de segunda o tercera línea.

En pacientes con síndrome nefrótico refractario, la progresión a enfermedad renal terminal es inevitable. Algunos de estos niños tienen un curso clínico muy difícil debido a edema refractario, infecciones graves, complicaciones tromboembólicas o una combinación de estos, que necesitan nefrectomías bilaterales y diálisis. (Chan & Kjell Tullus, 2020).

Para pacientes que tienen formas familiares de síndrome nefrótico, el tratamiento inmunosupresor es ineficaz; el tratamiento definitivo requiere trasplante renal (Schijvens et al., 2018).

Aunque se ha aprendido mucho sobre el manejo del síndrome nefrótico infantil, este trastorno crónico sigue siendo un desafío. Los avances en genética molecular ofrecen la esperanza de nuevos conocimientos patogénicos.

Se necesitan ensayos clínicos multicéntricos para mejorar los tratamientos actuales y prevenir complicaciones agudas y a largo plazo (Schijvens et al., 2018).

6. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Los pacientes pediátricos con síndrome nefrótico generalmente responden adecuadamente al tratamiento con glucocorticoides, sin embargo, aproximadamente dos tercios de los niños recaen y 30% de estos niños tendrán recaídas frecuentes o dependencia de esteroides. Cabe mencionar que el síndrome nefrótico con recaídas frecuentes (FRNS),

es definido con 4 recaídas por año o 2 recaídas en los 6 meses posteriores a la presentación inicial.

Del 50 a 60% de los infantes con síndrome nefrótico presenta recaídas frecuentes, con 2 recaídas consecutivas durante la reducción gradual o en 14 días posteriores a suspender la terapia con esteroides, lo que se conoce como síndrome nefrótico dependiente de esteroides (SDNS) (Iijima et al., 2017), (Zhu et al., 2023).

Existen diversos efectos adversos a los corticosteroides, como retraso del crecimiento, diabetes, cataratas, osteoporosis, y por esto, se han investigado medicamentos como inhibidores de la calcineurina, ciclofosfamida, levamisol, micofenolato como “ahorradores” de esteroides (Ravani et al., 2020).

Los tratamientos estándar para síndrome nefrótico con recaídas frecuentes o síndrome nefrótico dependiente de esteroides en niños son inmunosupresores. Actualmente se integra la terapéutica con esteroides e inmunosupresores como ciclofosfamida (CFM), azatioprina (AZA), ciclosporina (CsA), tacrolimus (TAC) rituximab (RTX) y micofenolato (MMF) (Ravani et al., 2020).

Aún no se encuentra definido un tratamiento ideal, pero estos han contribuido a disminuir la mortalidad del síndrome nefrótico en pediatría desde de 20% a 1-3% en la actualidad.

A continuación, se describen las características de los medicamentos mencionados:

Rituximab

El rituximab (RTX), se ha convertido en una terapia principal en el síndrome nefrótico idiopático en niños y adultos. Diversos estudios demuestran que el rituximab, que es anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20, que agota los linfocitos B, es una alternativa segura y eficaz a los inmunosupresores (Yo Han Ahn et al., 2018; Ravani et al., 2020).

El rituximab se describió para inducir la remisión de síndrome nefrótico corticodependiente en un paciente de 16 años que fue tratado por PTI. Posteriormente se confirmó la eficacia del rituximab en síndrome nefrótico recurrente.

Recientemente se ha descubierto que en niños el rituximab es eficaz como agente ahorrador de esteroides de primera línea y en la mayoría de los casos conduce a un periodo sostenido libre de recaídas con reducción o incluso interrupción de la inmunosupresión, especialmente los corticosteroides (Chan & Kjell Tullus, 2020).

En 2023 se publicó un ensayo controlado aleatorio en 29 niños con síndrome nefrótico con recaídas frecuentes y síndrome nefrótico dependiente de esteroides, la seguridad y eficacia de la administración múltiple de rituximab a dosis de 200 mg/m² ante la dosis común de 375 mg/m² para el mantenimiento de la remisión del FRNS o el SDNS.

14 niños fueron del grupo de dosis recomendada y 15 del grupo de dosis baja

Se evaluaron cambios en la expresión de CD19 después del tratamiento con rituximab, número de recaídas, dosis de glucocorticoides, reacciones adversas de rituximab y costos intrahospitalarios.

Se observó que en ambos grupos posterior al tratamiento con RTX, se logró disminuir linfocitos B y tuvieron disminución significativa en el número de recaídas y la dosis de glucocorticoides.

En el grupo de dosis baja tuvo una reducción significativa en los costos hospitalarios para la 2da, 3ra y 4ta hospitalización.

No hubo reacciones adversas graves en ninguno de los grupos durante el tratamiento con rituximab (Zhu et al., 2023).

Ciclofosfamida

La ciclofosfamida es un agente alquilante que tiene uso como quimioterapéutico y ha sido uno de los primeros medicamentos ahorradores de esteroides usados para el tratamiento del síndrome nefrótico corticorresistente y corticosensible. Diversos ensayos han evidenciado que la ciclofosfamida puede dar una remisión prolongada, pero el tiempo de esta remisión suele ser significativamente más corta en pacientes con enfermedad más grave. Por esta razón, puede ser discutible su uso como ahorrador de esteroide de primera línea.

El efecto secundario más importante es la toxicidad gonadal, más frecuente en niños que en niñas, aumentando el riesgo en edad puberal y dependiente de la dosis y tiempo de uso, sin un umbral de riesgo preciso. Este tratamiento llega a ser preferible en niños de 6 a 12 años. La dosis recomendada es de 2 a 2,5 mg/kg/día durante 8 a 12 semanas, con una dosis acumulada máxima de 150 a 170 mg/kg.

Otros impactos negativos son la supresión de médula ósea, en especial leucopenia, con menor repercusión cuando se asocia a dosis de prednisona, cistitis hemorrágica, procesos infecciosos coincidentes con el tratamiento, neoplasias, alopecia transitoria, etc.

Vincristina, Azatioprina y Mizoribina

Su utilización ha sido muy limitada, con muy escasas referencias en la literatura y con resultados variables sin repercusión en la literatura científica. El uso de la mizoribina,

mayoritariamente en Japón, se limita en su mayoría a estudios con un pequeño número de pacientes

Inhibidores de la calcineurina

La ciclosporina es útil tanto para síndrome nefrótico corticodependiente y corticorresistente y la combinación de esteroides e inhibidores de la calcineurina ha demostrado su eficacia en revisiones sistemáticas y hoy en día está recomendado por la guía Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO).

Su efecto antiproteinúrico implican 3 mecanismos:

- Inmunológico a través de la inhibición de linfocitos T, linfocitos B y del factor circulante.
- Hemodinámico, al disminuir el flujo plasmático renal por vasoconstricción de la arteriola glomerular aferente
- A través de la interacción con la sinaptopodina, proteína implicada en la estabilidad del citoesqueleto de actina del podocito. Cuando la sinaptopodina es fosforilada se une a una proteína llamada 14-3-3 que la protege de la degradación. La calcineurina defosforila la sinaptopodina, se degrada y desestabiliza el citoesqueleto de actina.

La ciclosporina bloquea la calcineurina por lo que aumentaría la sinaptopodina resistente a degradación en los podocitos, hecho que se relaciona con su efecto terapéutico.

La vía de degradación más importante es el citocromo P450 del sistema microsomal hepático, lo que explica las importantes interacciones farmacológicas que presenta. Sus efectos secundarios son la nefrotoxicidad y la hipertensión arterial. Otros menos frecuentes son síndrome hemolítico-urémico, hiperuricemia, hipomagnesemia y acidosis metabólica. Entre los efectos extrarrenales destacan hirsutismo, hiperplasia gingival, síndrome linfoproliferativo y riesgo de malignopatías.

La guía KDIGO recomienda la continuación de este medicamento durante al menos 1 año, sin embargo, los niños frecuentemente recaen después de suspender el fármaco (dependencia de ciclosporina), aunque se ha evidenciado que su uso por más de 2 a 5 años se relaciona con toxicidad renal. El tratamiento con un inhibidor de la calcineurina aumenta el riesgo de lesión renal aguda, en particular si el niño presenta depleción intravascular.

Se informaron lesiones histológicas crónicas debido al uso de CNI en hasta el 35-75% de los pacientes en biopsia renal. (Fujinaga et al).

El riesgo de recaída al suspender el tratamiento es alto

Tacrolimus

Este fármaco tiene efecto inmunosupresor semejante a la ciclosporina, basado en la inhibición de la actividad fosfatasa de la calcineurina e IL-2 bloqueando la proliferación y funcionamiento de los linfocitos T.

También la nefrotoxicidad es similar a la ciclosporina. Induce más efectos secundarios neurotóxicos y alteración del metabolismo de la glucosa con diabetes que la ciclosporina. Asimismo, se ha descrito síndrome hemolítico urémico en relación a tratamiento con tacrolimus en pacientes trasplantados. Los procesos infecciosos por gérmenes oportunistas y virus se producen de igual forma que con ciclosporina. Sin embargo, presenta menos hirsutismo, hiperplasia gingival, hiperlipidemia y dependencia de la función hepática que ciclosporina.

Micofenolato

MMF es un profármaco del ácido micofenólico que inhibe la síntesis y proliferación de ADN en los linfocitos a través de la inhibición de la inosina monofosfato deshidrogenasa, el cual tiene un papel fundamental en la síntesis de novo de los guanosin nucleótidos, necesarios en la proliferación de los linfocitos T y B.

No tiene toxicidad gonadal, ni nefrotoxicidad.

La concentración es dependiente de la dosis del fármaco, de las proteínas plasmáticas, de la función renal, de la variabilidad individual en su farmacocinética y de las interacciones medicamentosas, especialmente importante con el tacrolimus y ciclosporina a los que comunmente se asocia. Se debe de monitorizar niveles para conseguir una mayor eficacia terapéutica con menos efectos indeseables. Por su seguridad y menores efectos secundarios el micofenolato ha desplazado a la ciclosporina, en especial en síndrome nefrótico corticodependiente y con recaídas frecuentes.

La eficacia del micofenolato fue sugerida por una serie de estudios no controlados que utilizaron el fármaco en monoterapia o en combinación con dosis bajas de prednisona a principios de la década de 2000. En 2008, un pequeño ensayo expuso la superioridad de ciclosporina, en comparación con MMF. Posteriormente, esto fue abordado por la Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN), en un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, cruzado, se comparó la eficacia y la seguridad de un tratamiento de 1 año con Micofenolato o ciclosporina en 60 pacientes pediátricos, en general, se encontró que la ciclosporina era superior al MMF cuando se buscaban niveles mínimos de 80 a 100 ng/ml y de 1,5 a 2,5 mg/ml, respectivamente.

El micofenolato es al menos tan eficaz como ciclosporina en el síndrome nefrótico corticodependiente y corticorresistente, con importante efecto ahorrador de corticoides, y sus escasos efectos secundarios permiten tratamientos largos.

Los medicamentos mencionados, necesitan un control regular, ya que deben administrarse todos los días, durante meses o años y no siempre tienen efectividad. Es necesario considerar otros efectos secundarios, como el riesgo de infecciones, hipertensión, nefrotoxicidad, toxicidad gonadal, cosmética, y riesgo de malignidad.

7. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome nefrótico es una enfermedad frecuente en la edad pediátrica su prevalencia es de 4 a 16 por cada 100 000, esta prevalencia puede variar según la población estudiada. En México y en Tlaxcala no hay datos epidemiológicos sobre incidencia y prevalencia del padecimiento.

El Hospital infantil de Tlaxcala es un hospital de referencia para pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica. se han identificado con mucha frecuencia pacientes que cursan con síndrome nefrótico y en muchos casos sin respuesta al tratamiento convencional como el uso de esteroides, por lo que es necesario usar otras alternativas como ciclosporina, anticalcineurina, etc, e inmunosupresores.

Este es un hospital de referencia, por lo que es importante conocer las características y evolución de los pacientes, ya que no se ha realizado estudios sobre el tema, es importante analizar el impacto en la salud de los pacientes, lo que nos lleva a la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes con síndrome nefrótico dependientes de esteroides en el hospital infantil de Tlaxcala?

8. JUSTIFICACIÓN

El síndrome nefrótico corticodependiente es un problema común observado en los pacientes del Hospital Infantil de Tlaxcala, que se asocia a recaídas frecuentes que requieren hospitalización, esto conlleva a elevados costos hospitalarios, afecta la calidad de vida de los pacientes y a un mal pronóstico en la función renal, pues aún con los esfuerzos terapéuticos terminan en falla renal crónica que requiere terapia sustitutiva.

Los tratamientos estándar para síndrome nefrótico con recaídas frecuentes o síndrome nefrótico dependiente de esteroides en niños son los inmunosupresores. Se han investigado medicamentos como inhibidores de la calcineurina, ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina, tacrolimus, rituximab y micofenolato como “ahorradores” de esteroides. Sin embargo, aún no se encuentra definido un tratamiento ideal, pero estos han contribuido a disminuir la mortalidad del síndrome nefrótico en pediatría desde de 20% a 1-3% en la actualidad.

El presente estudio pretende evaluar características clínicas en pacientes del HIT con síndrome nefrótico corticorresistente, corticodependientes y con recaídas frecuentes, con el objetivo de establecer protocolos de diagnóstico y tratamiento, apegados a la población tlaxcalteca y a la disposición de medicamentos con los que se cuenta en el hospital.

9. OBJETIVOS

GENERAL

Analizar la evolución clínica de una serie de casos de pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente, corticodependientes y recaídas frecuentes del Hospital Infantil de Tlaxcala.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Identificar la prevalencia de pacientes con síndrome nefrótico en el Hospital Infantil de Tlaxcala.
- Describir los diferentes tratamientos farmacológicos utilizados para el tratamiento del síndrome nefrótico en pacientes con recaídas.
- Evaluar el tratamiento utilizado en los pacientes, comparado con las guías de práctica clínica.
- Evaluar la evolución clínica de los pacientes
- Describir el resultado del estudio histopatológico de biopsias renales

10. MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Se realizará un estudio observacional, retrospectivo, transversal y analítico.

POBLACIÓN FUENTE

Se incluirían a todos los pacientes que tengan diagnóstico de síndrome nefrótico y que acudan a la consulta de nefrología en el HIT

POBLACION ELEGIBLE

Se elegirá a todos los pacientes que tengan diagnóstico de síndrome nefrótico y presentan resistencia, dependencia a esteroides y recaídas frecuentes.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes de ambos sexos con edades de 2 años a 12 años, con diagnóstico de síndrome nefrótico cortico resistente, cortico dependiente y con recaídas frecuentes

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que no continuaron con el tratamiento
- Pacientes con expediente incompleto
- Pacientes que no cuenten con estudio histopatológico
- Pacientes con síndrome nefrótico secundario a patología autoinmune.

MUESTREO

Para el presente estudio el tamaño de muestra será a conveniencia ya que serán incluidos todos los pacientes con las características descritas en los criterios de inclusión

11. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

Variable	Definición conceptual de la variable	Definición operacional de la variable	Escala de medición de la variable	Tipo de variable (Dependencia)	Indicadores
Edad	<i>Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha.</i>	<i>Reportado en el expediente clínico</i>	<i>Cuantitativa discreta</i>	<i>Independiente</i>	<i>Edad en años</i>
Sexo	conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos	<i>Reportado en el expediente clínico</i>	<i>Cualitativa nominal</i>	<i>Independiente</i>	<i>Hombre / mujer</i>
Edad de diagnóstico	<i>Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de diagnóstico confirmado.</i>	<i>Reportado en el expediente clínico</i>	<i>Cuantitativa discreta</i>	<i>Independiente</i>	<i>Edad en años</i>
Antecedentes familiares	<i>Registro de enfermedades y afecciones de salud de una persona y los familiares</i>	<i>Reportado en el expediente clínico</i>	<i>Cualitativa nominal</i>	<i>Independiente</i>	<i>Si/ no</i>

	<i>biológicos de la persona, tanto vivos como muertos</i>				
Lugar de residencia	<i>espacio geográfico en el que habitan las poblaciones de pacientes con la enfermedad descrita</i>	<i>Reportado en el expediente clínico</i>	<i>Cualitativa nominal</i>	<i>Independiente</i>	<i>Municipios del estado de Tlaxcala</i>
Tratamiento inicial	<i>Primer tratamiento que se administra para la enfermedad descrita</i>	<i>Reportado en el expediente clínico</i>	<i>Cualitativa nominal</i>	<i>Dependiente</i>	<i>Ciclosporina, ciclofosfamida, micofenolato, tacrolimus.</i>
Tratamiento actual	<i>Último tratamiento administrado para la enfermedad descrita</i>	<i>Reportado en el expediente clínico</i>	<i>Cualitativa nominal</i>	<i>Dependiente</i>	<i>Ciclosporina, ciclofosfamida, micofenolato, tacrolimus</i>
Tiempo de tratamiento	<i>Tiempo que pasa desde el inicio de determinado tratamiento hasta final del mismo.</i>	<i>Reportado en el expediente clínico</i>	<i>Cuantitativa discreta</i>	<i>Dependiente</i>	<i>Meses</i>
Desencadenante de la enfermedad	<i>Factor que propicia el inicio de la enfermedad</i>	<i>Reportado en el expediente clínico</i>	<i>Cualitativa nominal</i>	<i>Independiente</i>	<i>Salud bucal, enfermedad respiratoria o gastrointestinal, infección de vías urinarias, otro.</i>
Creatinina sérica al ingreso	<i>Molécula orgánica derivada del metabolismo de la degradación de la creatina, utilizada para evaluar la función renal.</i>	<i>Reportado en el expediente clínico al ingreso del paciente.</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>Dependiente</i>	<i>mg/dL</i>
Albumina	<i>Proteína sintetizada en el hígado con múltiples funciones metabólicas de transporte, y mantenimiento de la presión oncótica intravascular, en el síndrome nefrótico sus niveles forman parte de los criterios diagnósticos.</i>	<i>Reportado en el expediente clínico, primera determinación</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>Dependiente</i>	<i>g/dL</i>
Triglicéridos	<i>Triacilgliceroles son acilgliceroles, un tipo de lípidos, formados por una molécula de glicerol, que tiene esterificados sus tres grupos hidroxilo por tres ácidos grasos, saturados o insaturado. Su determinación en el síndrome nefrótico sirve como biomarcador de</i>	<i>Reportado en el expediente clínico, primera determinación</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>Dependiente</i>	<i>Mg/dL</i>

	<i>diagnóstico y vigilancia.</i>				
<i>Colesterol</i>	<i>El colesterol es un esteroide (lípidos) que se encuentra en los tejidos corporales y en el plasma sanguíneo de los vertebrados. Se presenta en altas concentraciones en el hígado, médula espinal, páncreas y cerebro. Su determinación en el síndrome nefrótico sirve como biomarcador de diagnóstico y vigilancia.</i>	<i>Reportado en el expediente clínico, primera determinación</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>Dependiente</i>	<i>mg/dL</i>
<i>Urea</i>	<i>Sustancia orgánica tóxica resultante de la degradación de otras sustancias nitrogenadas. Es un marcador de lesión renal.</i>	<i>Reportado en el expediente clínico, primera determinación</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>Dependiente</i>	<i>mg/dL</i>
<i>Hematuria</i>	<i>Presencia de sangre en la orina.</i>	<i>Reportado en el expediente clínico, primera determinación</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>Dependiente</i>	<i>mg/dL</i>
<i>Proteinuria</i>	<i>Exceso de proteínas sanguíneas en la orina.</i>	<i>Reportado en el expediente clínico, primera determinación</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>Dependiente</i>	<i>mg/dL</i>
<i>Índice proteína/creatinina</i>	<i>Marcador de la función renal, que da estimación adecuada de la excreción urinaria de proteínas o albúmina en 24 horas.</i>	<i>Reportado en el expediente clínico, primera determinación</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>Dependiente</i>	<i>mg/dL</i>
<i>Resultado histopatológico</i>	<i>Análisis histológico de una muestra de tejido renal, para evaluar los cambios celulares y de la matriz extracelular en paciente con síndrome nefrótico.</i>	<i>Reportado en el expediente clínico.</i>	<i>Cualitativa nominal</i>	<i>Independiente</i>	<i>Cambios mínimos focal y segmentaria, membranoproliferativa.</i>
<i>Complicaciones</i>	<i>Evolución clínica desfavorable del síndrome nefrótico.</i>	<i>Reportado en el expediente clínico</i>	<i>Cualitativa nominal</i>	<i>Dependiente</i>	<i>Peritonitis espontánea, lesión renal, infección urinaria</i>

<i>Respuesta al tratamiento con ciclosporina</i>	<i>Respuesta clínica, posterior a la administración del tratamiento con ciclosporina</i>	<i>Reportado en el expediente</i>	<i>Cualitativa nominal</i>	<i>Dependiente</i>	<i>Remisión / no remisión</i>
<i>Respuesta al tratamiento con ciclofosfamida</i>	<i>Respuesta clínica, posterior a la administración del tratamiento con ciclofosfamida</i>	<i>Reportado en el expediente</i>	<i>Cualitativa nominal</i>	<i>Dependiente</i>	<i>Remisión / no remisión</i>
<i>Respuesta al tratamiento con Micofenolato</i>	<i>Respuesta clínica, posterior a la administración del tratamiento con micofenolato</i>	<i>Reportado en el expediente</i>	<i>Cualitativa nominal</i>	<i>Dependiente</i>	<i>Remisión / no remisión</i>
<i>Respuesta al tratamiento con tacrolimus</i>	<i>Respuesta clínica, posterior a la administración del tratamiento con tacrolimus</i>	<i>Reportado en el expediente</i>	<i>Cualitativa nominal</i>	<i>Dependiente</i>	<i>Remisión / no remisión</i>

12. RESULTADOS

En el presente estudio, se determinó la prevalencia del síndrome nefrótico en la población pediátrica del Hospital Infantil de Tlaxcala durante el periodo comprendido entre el 1 de marzo de 2018 y el 31 de marzo de 2023, encontrándose un porcentaje de 0.15% (18/11,938). De estos casos, 5 fueron de etiología autoinmune y 13 de etiología primaria, incluyendo un paciente con síndrome nefrótico corticosensible. Para este análisis, se seleccionaron 12 casos de pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente, corticodependiente o con recaídas frecuentes tratados en el hospital durante el mismo periodo. De estos, 8 pacientes (75%) fueron hombres y 4 (25%) mujeres (Figura 3), con una edad promedio al momento del diagnóstico de 4 años, siendo la edad mínima de 1 año y la máxima de 10 años (Figura 4)

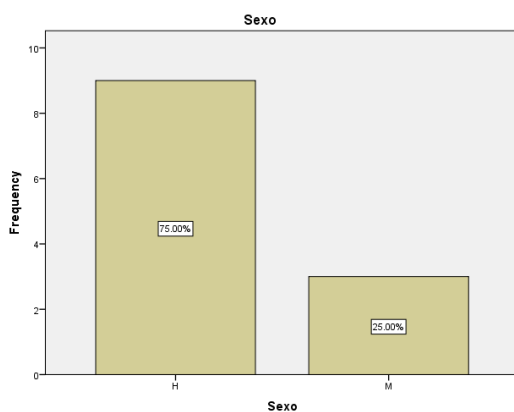


Figura 3. Distribución por sexo

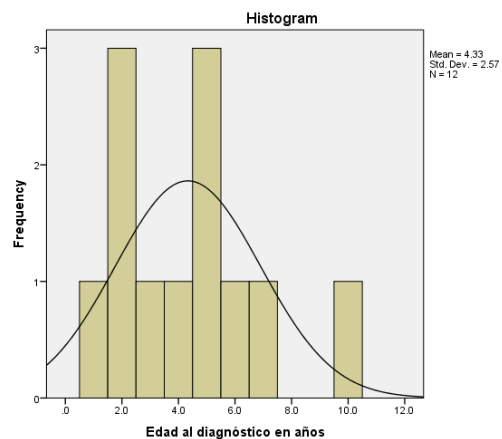


Figura 4. Distribución de la edad al diagnóstico.

En relación con el lugar de origen de los pacientes, el 50% pertenecen a la jurisdicción 1, mientras que el 33.33% pertenecen a la jurisdicción 2 y el 16.67% a la jurisdicción 3. (Figura 5).

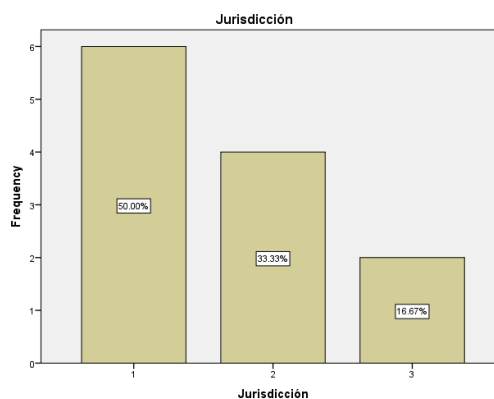


Figura 5. Distribución por jurisdicción de residencia.

El tratamiento inicial se llevó a cabo con prednisona en 11 pacientes, mientras que uno comenzó con ciclosporina debido a la evolución y las características clínicas de su padecimiento (Figura 6). De estos, 9 pacientes (75%) lograron la remisión del síndrome nefrótico tras el primer tratamiento administrado, mientras que 3 no presentaron una respuesta adecuada al tratamiento inicial, lo que hizo necesario escalar el tratamiento (Figura 7)

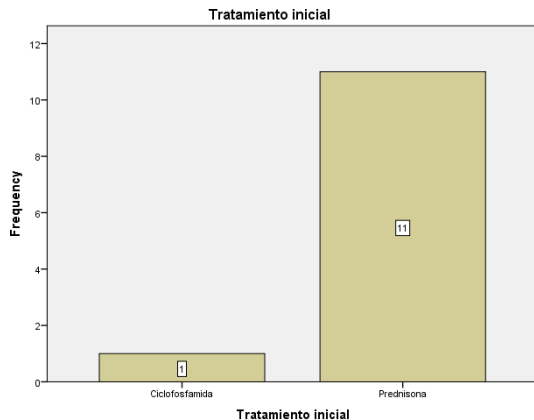


Figura 6. Frecuencia de primer tratamiento administrado al diagnóstico.

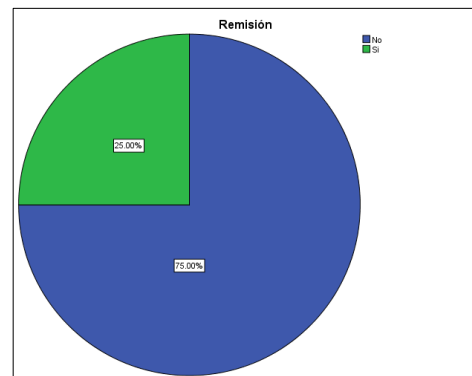


Figura 7. Porcentaje de remisión después del primer tratamiento administrado.

De los 11 pacientes, 5 desarrollaron corticorresistencia al suspender la prednisona, 1 presentó corticodependencia y 5 experimentaron recaídas frecuentes. Estas situaciones requirieron el uso de diferentes fármacos inmunosupresores, como ciclosporina, ciclofosfamida, micofenolato, tacrolimus y un esquema combinado de micofenolato con ciclosporina, con un tiempo de tratamiento que varió entre 9 y 156 meses, con una mediana de 32 meses. Durante este periodo, 2 pacientes lograron la remisión completa del síndrome nefrótico (Figura 8).

El tratamiento final para cada paciente se detalla en la Figura 8, donde se observa que 3 pacientes recibieron ciclofosfamida, 1 ciclosporina, 3 micofenolato, 2 un esquema combinado de micofenolato y ciclosporina, y 3 un nuevo esquema de prednisona. De estos, 6 pacientes lograron la remisión, mientras que los otros 6 continuaron con el síndrome nefrótico al final del estudio. De los 6 que respondieron al tratamiento, 2 lo hicieron con ciclofosfamida, 2 con micofenolato y 2 con un nuevo esquema de prednisona.

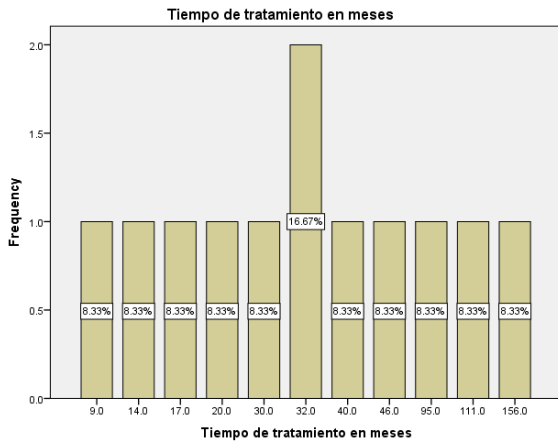


Figura 8. Frecuencia de tiempo de tratamiento en meses

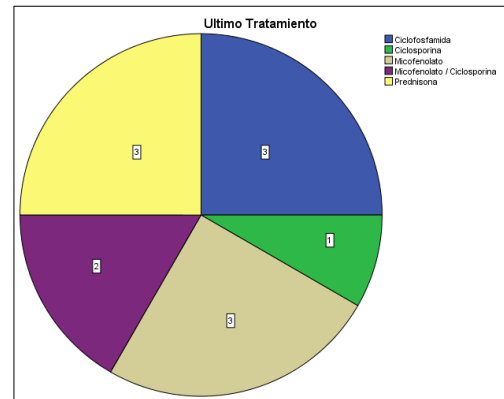


Figura 9. Frecuencia de último tratamiento administrado

Como parte del protocolo diagnóstico, cuando no se observa respuesta al tratamiento con esteroides, es necesario realizar una biopsia renal. Esto permite identificar causas secundarias basadas en los cambios histológicos, los cuales, además, pueden actuar como biomarcadores histopatológicos para predecir el pronóstico de la enfermedad.

De los 12 pacientes incluidos en nuestro estudio, 9 tuvieron lesión focal y segmentaria, 1 presento cambios mínimos, y a 2 pacientes no se les realizo biopsia durante el periodo de estudio (figura 10).

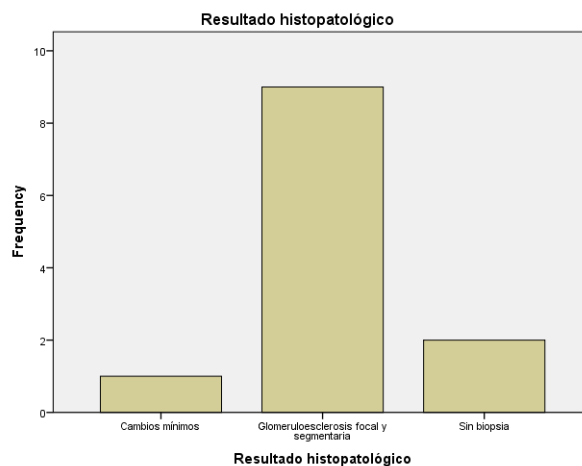


Figura 10. Frecuencia de resultado histopatológico.

En la tabla 2. Se muestra la distribución de las variables bioquímicas al ingreso de los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente, corticodependiente y con recaídas recurrentes, donde se muestran que la media de parámetros bioquímicos contemplados como parte de los criterios diagnósticos se encuentran elevados.

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Creatinina sérica al ingreso en mg/dL	12	.6258	.55385	0.1	1.83
Albumina sérica al ingreso en g/dL	12	1.783	.6365	1.1	3
Triglicéridos séricos al ingreso en mg/dL	12	328.500	139.9010	128.4	602
Colesterol sérico al ingreso en mg/dL	12	400.258	142.8176	164.9	700
Urea sérica al ingreso en mg/dL	11	63.4218	51.63311	6	158
Hematuria al ingreso en mg/dL	12	1.242	1.1413	0.2	4
Proteinuria al ingreso en mg/mL	12	566.667	177.5251	300	1000

Tabla 2. Variables bioquímicas al ingreso de los pacientes dentro del estudio

En la tabla 3 se muestra un comparativo del tratamiento farmacológico utilizado en el grupo de paciente dentro del estudio con las guías KDIGO 2021.

Paciente	Tratamiento HIT Recaídas frecuentes	Tratamiento HIT Corticodependencia	Recaídas frecuentes	Corticodependiente
1	Ciclofosfamida (1), prednisona (2)		Ciclofosfamida Levamisol Micofenolato Rituximab Inhibidor de la calcineurina	Micofenolato Rituximab Inhibidor de la calcineurina Ciclofosfamida
2		Ciclofosfamida (1), micofenolato (2), prednisona (3), tacrolimus (4), ciclosporina (5), ciclofosfamida, (6) prednisona (7)		
3	Prednisona			
4		Ciclofosfamida		
5	Ciclofosfamida (1)			
6		ciclofosfamida		
7	Ciclosporina (1), micofenolato (2).			
8		micofenolato		
9	Ciclosporina (1), micofenolato (2), ciclofosfamida (3), micofenolato (4)			
10		Ciclosporina (1) , micofenolato (2)		
11		Ciclosporina (1), prednisona (2), micofenolato (3), ciclosporina (4), micofenolato (5)		
12		ciclosporina		

Tabla 3. Comparativo del tratamiento farmacológico en HIT con guías KDIGO 2021

13. DISCUSION

El síndrome nefrótico es la glomerulopatía primaria más común en la edad pediátrica. La incidencia anual reportada en niños es de 4.7 por 100,000 niños en todo el mundo y una prevalencia de 0.016% (16 por cada 100 000) (Noone et al., 2018; Downie, et al., 2017).

Los pacientes pediátricos con síndrome nefrótico generalmente responden adecuadamente al tratamiento con glucocorticoides, sin embargo 30% de estos niños tendrán recaídas frecuentes, resistencia o dependencia de esteroides (Trautmann et al., 2020; Tuttle & Greenbaum, 2019).

El síndrome nefrótico corticorresistente, corticodependiente o con recaídas frecuentes continúa siendo un desafío para los pediatras y nefrólogos pediatras. Esta patología se considera una entidad patológica heterogénea que incluye etiología genética e inmunológica. Debido a que las patologías mencionadas son poco frecuentes, las estrategias de tratamiento son personalizadas y varían entre los centros especializados. (Ji Won Lee et al., 2020).

En este estudio se identificaron 19 pacientes con síndrome nefrótico, de los cuales 5 presentaron síndrome nefrótico secundario, y uno mostró una respuesta adecuada al tratamiento con esteroides. Finalmente, se incluyeron 12 pacientes, de los cuales 8 eran del sexo masculino y 4 del sexo femenino, con una relación de 2:1. Este resultado coincide con lo reportado en la literatura, donde se describe un predominio de casos en el sexo masculino (Wang & Greenbaum, 2018). La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 4 años, con un rango de 1 a 10 años, mientras que, de acuerdo con la literatura, la edad promedio al diagnóstico es de 6 años.

En cuanto a la distribución geográfica de los casos en el estado de Tlaxcala, se observó un predominio en la Jurisdicción Sanitaria 1, de donde provenía el 50 % de los pacientes. El 33 % correspondió a la Jurisdicción Sanitaria 2 y el 16 % a la Jurisdicción Sanitaria 3. Este hallazgo resulta clínicamente relevante, ya que podría sugerir la influencia de factores ambientales en el origen de la patología.

En México, y específicamente en Tlaxcala, no existen datos epidemiológicos sobre la incidencia y prevalencia de este padecimiento. En el presente estudio, se encontró una prevalencia del 0.15 % durante el periodo comprendido entre el 1 de marzo de 2018 y el 31 de marzo de 2023 (19 casos de un total de 11,938 ingresos). De estos, los síndromes nefróticos primarios presentaron una prevalencia del 0.10 % (13 casos de 11,938). Asimismo, el 63 % del total de casos de síndrome nefrótico correspondió a síndromes nefróticos corticorresistentes, corticodependientes y con recaídas frecuentes.

De acuerdo con la guía *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), en el contexto del síndrome nefrótico primario, el tratamiento inicial debe realizarse con prednisona a una dosis de 60 mg/m²/día. En este estudio, todos los pacientes iniciaron tratamiento con este fármaco y en la dosis recomendada, excepto un paciente, a quien se le administró ciclosporina debido a la sospecha de glomerulonefritis rápidamente progresiva. La misma guía sugiere diferentes opciones de tratamiento farmacológico para pacientes corticorresistentes, corticodependientes y con recaídas frecuentes.

En la población estudiada, la mayoría de los pacientes recibió tratamientos personalizados, incluyendo fármacos como prednisona, ciclosporina, ciclofosfamida y micofenolato como segunda línea, prednisona y micofenolato como tercera línea después del uso inicial de esteroides. Estas decisiones clínicas se basaron en la disponibilidad de medicamentos en la institución. Tras el tratamiento inicial con prednisona, se observó remisión del síndrome nefrótico en 9 pacientes; durante su evolución, 5 desarrollaron corticorresistencia al suspender la prednisona, 1 presentó corticodependencia y 5 experimentaron recaídas frecuentes. Al término del estudio, 6 (50 %) pacientes lograron la remisión y 6 (50 %) pacientes continuaban con síndrome nefrótico.

De acuerdo con la literatura, los cambios histológicos más comunes del síndrome nefrótico en los niños son la enfermedad de cambios mínimos (MCD) y la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS), en nuestro estudio la glomeruloesclerosis focal y segmentaria fue el cambio más comúnmente identificado (Tuttle & Greenbaum, 2019).

14. CONCLUSIONES

Prevalencia y caracterización clínica

- La prevalencia del síndrome nefrótico en la población pediátrica del Hospital Infantil de Tlaxcala fue de 0.15% (18/11,938), predominando los casos de etiología primaria (13 casos) frente a los secundarios (5 casos).
- Se incluyeron 12 pacientes para análisis profundo, predominando varones (75%) con una edad promedio de 4 años.

Distribución geográfica y respuesta al tratamiento

- El 50% de los pacientes provenían de la Jurisdicción Sanitaria 1, lo que sugiere posibles factores ambientales o de acceso al sistema de salud.
- Nueve pacientes (75%) alcanzaron remisión tras el tratamiento inicial con prednisona; sin embargo, algunos casos requirieron tratamientos escalados debido a corticorresistencia, corticodependencia o recaídas frecuentes.

Hallazgos histopatológicos

- La lesión histopatológica más frecuente fue la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, presente en 9 de los 12 casos analizados.

Comparación con guías clínicas (KDIGO 2021)

- El manejo clínico de los pacientes, aunque adaptado a la disponibilidad de medicamentos, siguió las recomendaciones internacionales. Sin embargo, la remisión completa solo se logró en el 50% de los casos al final del periodo estudiado.

15. PERSPECTIVAS

Las mejores perspectivas se centran en las oportunidades para mejorar el manejo y los resultados del síndrome nefrótico en la población pediátrica, así como las implicaciones de los hallazgos para futuras investigaciones y prácticas clínicas. A continuación, se destacan las principales perspectivas positivas:

1. Identificación de áreas críticas para la mejora clínica

- **Hallazgos histopatológicos detallados**

El predominio de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) como diagnóstico histopatológico más frecuente permite orientar los esfuerzos hacia un manejo más especializado de esta patología. Esto abre la puerta a estudios genéticos y moleculares que permitan personalizar los tratamientos y mejorar los resultados a largo plazo.

- **Necesidad de biopsia renal temprana**

La ausencia de respuesta al tratamiento con esteroides resalta la importancia de biopsias tempranas para identificar biomarcadores histopatológicos que predigan el pronóstico y guíen la elección de terapias personalizadas.

2. Mejora de la estrategia terapéutica

- **Tasa de remisión inicial alta (75%)**

La remisión del 75% tras el tratamiento inicial con prednisona indica que una parte importante de los pacientes responde adecuadamente al tratamiento estándar. Esto subraya que la mayoría de los casos pueden manejarse inicialmente con terapias menos agresivas.

- **Uso de terapias inmunosupresoras alternativas**

El empleo de medicamentos como micofenolato, ciclosporina y tacrolimus muestra la capacidad del equipo médico para adaptarse a casos complejos. Este manejo diversificado es consistente con las guías KDIGO 2021 y abre la posibilidad de implementar protocolos más robustos basados en evidencias internacionales.

3. Implicaciones epidemiológicas y de salud pública

- **Prevalencia definida del síndrome nefrótico**

Establecer una prevalencia local (0.15%) aporta un punto de referencia para Tlaxcala y puede motivar la creación de registros epidemiológicos nacionales que permitan comparar datos regionales y guiar políticas públicas específicas.

- **Distribución geográfica de los casos**

El predominio en la Jurisdicción Sanitaria 1 podría estar relacionado con factores ambientales, socioeconómicos o de acceso a servicios médicos. Esto plantea la necesidad de explorar estas variables para diseñar intervenciones dirigidas.

4. Posibilidad de personalización del tratamiento

- Los casos de corticorresistencia, corticodependencia y recaídas frecuentes sugieren la necesidad de enfoques personalizados en el manejo. La integración de pruebas genéticas para detectar mutaciones asociadas con síndrome nefrótico primario (como las de **NPHS1** o **NPHS2**) podría ayudar a identificar pacientes con menor probabilidad de respuesta a los esteroides y evitar tratamientos prolongados innecesarios.
- **Combinaciones terapéuticas prometedoras**
La remisión observada con esquemas combinados (micofenolato y ciclosporina) o el retorno al uso de prednisona adaptada ofrece una base para futuras investigaciones clínicas sobre su eficacia.

5. Oportunidades para nuevas líneas de investigación

- **Duración del tratamiento**
La amplia variabilidad en el tiempo de tratamiento (9-156 meses, mediana 32 meses) sugiere una posible optimización del seguimiento y de las pautas de escalamiento terapéutico.
- **Análisis de variables bioquímicas**
Los niveles elevados de creatinina, colesterol y proteinuria al ingreso proporcionan un punto de partida para investigar correlaciones entre estas variables y el pronóstico o la respuesta al tratamiento.

En resumen, las mejores perspectivas se centran en la posibilidad de:

- Optimizar la personalización del tratamiento con base en biomarcadores histopatológicos y genéticos.
- Ampliar el conocimiento epidemiológico para mejorar las políticas de salud pública.
- Explorar nuevos tratamientos combinados y estrategias terapéuticas basadas en las guías internacionales (KDIGO).

Estas oportunidades pueden tener un impacto positivo en la calidad del tratamiento y los resultados en pacientes pediátricos.

16. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Downie, M. L., Gallibois, C., Parekh, R. S., & Noone, D. (2017). *Nephrotic syndrome in infants and children: pathophysiology and management*. 37(4), 248–258. <https://doi.org/10.1080/20469047.2017.1374003>
2. Tuttle, K. R., & Greenbaum, L. A. (2019). Nephrotic Syndrome. 66(1), 73–85. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.08.006>
3. Noone, D., Iijima, K., & Parekh, R. S. (2018). Idiopathic nephrotic syndrome in children. 392(10141), 61–74. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30536-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30536-1)
4. Trautmann, A., Vivarelli, M., Samuel, S., Gipson, D. S., Sinha, A., Schaefer, F., Ng Kar Hui, Boyer, O., Saleem, M. A., Luciana, Müller-Deile, J., Becker, J. U., Cano, F., Xu, H., Yam Ngo Lim, Smoyer, W. E., Anochie, I. C., Nakanishi, K., Hodson, E. M., & Haffner, D. (2020). *IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome*. 35(8), 1529–1561. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04519-1>
5. Eddy, A. A., & Symons, J. M. (2003). *Nephrotic syndrome in childhood*. 362(9384), 629–639. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)14184-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14184-0)
6. Ji Won Lee, Kronbichler, A., Jae Il Shin, & Oh, J. (2020). *Current understandings in treating children with steroid-resistant nephrotic syndrome*. 36(4), 747–761. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04476-9>
7. Watanabe, A., Luciana, & Sampson, M. G. (2019). *Genetics of Nephrotic Syndrome Presenting in Childhood: Core Curriculum 2019*. 74(4), 549–557. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.01.033>
8. Chen, J. M., Qiao, X., & Mao, J.-H. (2021). *Immunopathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome in children: two sides of the coin*. 17(2), 115–122. <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00400-1>
9. Sinha, A., & Bagga, A. (2012). *Nephrotic Syndrome*. 79(8), 1045–1055. <https://doi.org/10.1007/s12098-012-0776-y>
10. Kjell Tullus, Webb, H., & Bagga, A. (2018). *Management of steroid-resistant nephrotic syndrome in children and adolescents*. 2(12), 880–890. [https://doi.org/10.1016/s2352-4642\(18\)30283-9](https://doi.org/10.1016/s2352-4642(18)30283-9)
11. Schijvens, A. M., Rob ter Heine, de, N., & Schreuder, M. F. (2018). *Pharmacology and pharmacogenetics of prednisone and prednisolone in patients with nephrotic syndrome*. 34(3), 389–403. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-3929-z>
12. Kjell Tullus, Webb, H., & Bagga, A. (2018). *Management of steroid-resistant nephrotic syndrome in children and adolescents*. 2(12), 880–890. [https://doi.org/10.1016/s2352-4642\(18\)30283-9](https://doi.org/10.1016/s2352-4642(18)30283-9)

13. Christian, M., & Maxted, A. P. (2021). *Optimizing the corticosteroid dose in steroid-sensitive nephrotic syndrome*. 37(1), 37–47. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-04985-1>
14. Cara-Fuentes, G., & Smoyer, W. E. (2021). *Biomarkers in pediatric glomerulonephritis and nephrotic syndrome*. 36(9), 2659–2673. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04867-y>
15. Zhao, J., & Liu, Z. (2019). *Treatment of nephrotic syndrome: going beyond immunosuppressive therapy*. 35(4), 569–579. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04225-7>
16. Zotta, F., Vivarelli, M., & Montini, G. (2021). *Update on the treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome*. 37(2), 303–314. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-04983-3>
17. Mahmoud Kallash, & Mahan, J. D. (2020). *Mechanisms and management of edema in pediatric nephrotic syndrome*. 36(7), 1719–1730. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04779-x>
18. Yo Han Ahn, Seong Hun Kim, Kyoung Hee Han, Jong Ho Moon, Hee Yeon Cho, Jung Pyo Lee, Jae Il Shin, Min Ju Cho, Joo Myung Lee, Park, Y.-S., Il Soo Ha, Hae Il Cheong, Sung Wan Kim, Seung Hwan Lee, & Hee Gyung Kang. (2018). *Efficacy and safety of rituximab in childhood-onset, difficult-to-treat nephrotic syndrome*. 97(46), e13157–e13157. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000013157>
19. Ravani, P., Lugani, F., Pisani, I., Bodria, M., Giorgio Piaggio, Bartolomeo, D., Prunotto, M., & Gian Marco Ghiggeri. (2020). *Rituximab for very low dose steroid-dependent nephrotic syndrome in children: a randomized controlled study*. 35(8), 1437–1444. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04540-4>
20. Zhu, Y., Wu, L., Wang, Y., Zhu, Y.-F., Peng, Y., Fang, S.-H., Zhang, L.-D., & Deng, F. (2023). *[Efficacy and safety of low-dose rituximab in treatment of pediatric nephrotic syndrome: a prospective randomized controlled trial]*. 25(6), 606–611. <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2301026>
21. Chan, E. Y., & Kjell Tullus. (2020). *Rituximab in children with steroid sensitive nephrotic syndrome: in quest of the optimal regimen*. 36(6), 1397–1405. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04609-0>
22. Chan, E. Y., Ellen L.M. Yu, Angeletti, A., Arslan, Z., Basu, B., Boyer, O., Chan, C.-Y., Colucci, M., Dorval, G., Dossier, C., Drovandi, S., Gian Marco Ghiggeri, Gipson, D. S., Hamada, R., Hogan, J., Kenji Ishikura, Kamei, K., Kemper, M. J., Lap, A., & Parekh, R. S. (2022). *Long-Term Efficacy and Safety of Repeated Rituximab to Maintain Remission in Idiopathic Childhood Nephrotic Syndrome: An International Study*. 33(6), 1193–1207. <https://doi.org/10.1681/asn.2021111472>

23. Iijima, K., Sako, M., Kamei, K., & Kandai Nozu. (2017). *Rituximab in steroid-sensitive nephrotic syndrome: lessons from clinical trials*. 33(9), 1449–1455. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3746-9>
24. Mehmet Taşdemir, Nur Canpolat, Yıldız, N., Gul Ozcelik, Benzer, M., Seha Saygili, Emine Neşe Özkayın, Özde Nisa Türkkan, Ayse Balat, Cengiz Candan, Mehtap Ezel Çelakil, Yavuz, S., Nurver Akinci, Nilüfer Gökna, Cihangir Akgün, Sebahat Tulpar, Harika Alpay, Sever, L., & Ilmay Bilge. (2021). *Rituximab treatment for difficult-to-treat nephrotic syndrome in children: a multicenter, retrospective study*. 51(4), 1781–1790. <https://doi.org/10.3906/sag-2012-297>
25. Behnaz Bazargani, Zahra Noparast, Khedmat, L., Daryoosh Fahimi, Seyed Taher Esfahani, Mastaneh Moghtaderi, Abbasi, A., Azadeh Afshin, & Sayed Yousef Mojtahedi. (2022). *Efficacy of rituximab therapy in children with nephrotic syndrome: a 10-year experience from an Iranian pediatric hospital*. 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03109-4>
26. Salloum, A., Herbish, A., Al, M. A., Mohammed Altigani Abdalla, suha taha salim, Farhat, A. H., Shagal, R. A., Othman, A., Abdulelah Alshaiban, Mohamad-Hani Temsah, Ayman Al-Eyadhy, & Khalid Alhasan. (2022). *The outcome of rituximab in treating steroid dependent nephrotic syndrome*. 43(7), 760–764. <https://doi.org/10.15537/smj.2022.43.7.20210727>
27. Mendizabal, S. (2019, June 17). Asociación Española de Nefrología Pediátrica - Curso de experto universitario en Nefrología Pediátrica Avanzada de la Universidad de Oviedo. www.aenp.es. <https://www.aenp.es/cursos-y-congresos/200-curso-experto-universitario-en-nefrologia-pediatria.html>
28. Srivastava, R. N. (2013). 50 years of nephrotic syndrome in children, and hereafter. *Indian Pediatrics*, 50(1), 107–110. <https://doi.org/10.1007/s13312-013-0024-1>
29. Srivastava, R. N. (2013b). 50 years of nephrotic syndrome in children, and hereafter. *Indian Pediatrics*, 50(1), 107–110. <https://doi.org/10.1007/s13312-013-0024-1>
30. Wang, C., & Greenbaum, L. A. (2018). Nephrotic Syndrome. *Pediatric Clinics of North America*, 66(1), 73–85. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.08.006>

17. ANEXOS

Anexo I. Carta de confidencialidad

DIRECCIÓN Y ATENCIÓN ESPECIALIZADA A LA SALUD
DEPARTAMENTO DE HOSPITALES Y UNIDADES ESPECIALIZADAS

HOSPITAL INFANTIL DE TLAXCALA
JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
TLAXCALA TLAX A 19 DE ENERO DE 2023

CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

La que suscribe C. Itzel Chichino Pinto "bajo protesta de decir verdad" mi compromiso de resguardar y mantener la confidencialidad de los documentos, expedientes, archivos físicos y electrónicos y cualquier otro registro o Información que documente el ejercicio de las facultades para la investigación en el proyecto titulado, "**Análisis clínico de una serie de casos de pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente en el Hospital Infantil de Tlaxcala**" a las que tenga acceso en mi carácter de investigador. Así como no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en el sistema de información del Hospital Infantil de Tlaxcala.

Estando en conocimiento que, en caso de no dar cumplimiento, estaré sujeto a las sanciones civiles, penales o administrativas, que procedan de conformidad con lo dispuesto en Ley Federal de Protección de Datos Personales en posesión de sujetos obligados y la Ley de Protección de Datos Personales para el estado de Tlaxcala.

ACEPTO



C. Itzel Chichino Pinto

Nombre y Firma

Anexo II. Carta de no conflicto de intereses

C. Víctor Manuel Gómez Juárez

Presidente del Comité de Ética en Investigación del Hospital Infantil de Tlaxcala

Presente

Por este medio declaro:

No tener conflicto de intereses

De acuerdo al artículo 63 de la Ley General de Salud en materia de Investigación y al capítulo 7 numeral 4.5 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, declaro bajo protesta de decir la verdad que:

1. Al advertir alguna situación de conflicto de interés real, potencial o evidente del protocolo o alguno de los participantes en el mismo, lo comunicaré de manera inmediata al Presidente o Secretario del Comité de Ética en Investigación.
2. Declaro que no estoy sujeto a ninguna influencia directa por algún fabricante, comerciante o persona moral mercantil de los procesos, productos, métodos, instalaciones, servicios y actividades a realizar en el desarrollo del proyecto de investigación.

Tener conflicto de intereses

Declaro tener conocimiento de las pautas éticas en investigación y las situaciones que se consideran como Conflicto de Interés y de la necesidad de informar cualquier situación que pueda ser fuente de un potencial conflicto de interés, razón por la cual declaro:

Que las siguientes situaciones que expongo, a mejor saber y entender, deseo queden registradas ya que podrían ser consideradas eventualmente como Potenciales Conflictos de Interés (debe especificarse la situación, en caso que corresponda, nombre de las personas, parentesco, nombre de la empresa relacionada, sociedad, actividad):

Atentamente



Itzel Chichino Pinto
Nombre del investigador