

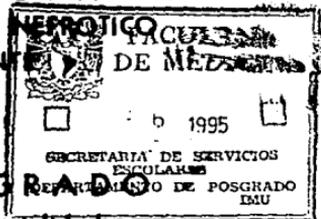
11237
50
2eje.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Hospital de Pediatría

TRATAMIENTO CON CICLOSPORINA A EN
PACIENTES CON SINDROME NEFROTICO
CORTICORRESISTENTE



TESIS DE POSGRADO

Que para obtener la Especialidad en
PEDIATRIA MEDICA
p r e s e n t a

DRA. EULALIA PIEDAD GARRIDO
MAGAÑA

ASESOR DE TESIS:
DRA. ELVIA GARCIA LOPEZ



México, D.F.

1994

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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 está 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.

UNIVERSIDAD NACIONAL
1970/1980

TUTOR: DRA. ELVIA GARCIA LOPEZ

COLABORADORES: DRA. LETICIA MENDOZA GUEVARA

ASESOR METODOLOGICO DR. JUAN MANUEL MEJIA ARANGURE

TESISTA: DRA. EULALIA PIEDAD GARRIDO MAGAÑA

LUGAR DE REALIZACION: HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

Cualquiera que recibiere este niño en mi nombre, a mí recibe; y cualquiera que me recibiere a mí recibe al que me envió; porque el que fuere el menor entre todos vosotros, éste será el grande.

S.LUCAS 9:48

A MIS PADRES

Por su apoyo, paciencia y cariño.

A MIS HERMANOS

Por creer en mí e iluminar mi mundo
con sus sonrisas.

A MIS AMIGOS

Gracias por su apoyo incondicional y
hacer de mi vida algo hermoso.

AL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA

Gracias Doctoras, forman un grupo increíble.

INDICE

I.	Antecedentes	1
II.	Planteamiento del Problema	7
III.	Objetivos	8
IV.	Hipótesis	9
V.	Justificación	10
VI.	Tipo de Estudio	11
VII.	Material y Métodos	11
VIII.	Análisis Estadístico	12
IX.	Resultados	12
X.	Tablas y Gráficas	13
XI.	Discusión	24
XII.	Conclusiones	25
XIII.	Bibliografía	26

ANTECEDENTES

El síndrome nefrótico es una de las entidades patológicas más comunes en la infancia, se caracteriza por presentar proteinuria ($> 40\text{mg/m}^2\text{SC/h}$), hipoalbuminemia ($< 2.5\text{g/dl}$), hipercolesterolemia ($> 200\text{mg/dl}$) y edema. Cuando el síndrome nefrótico no se encuentra asociado a enfermedades sistémicas se denomina síndrome nefrótico primario y corresponde al 90% de los casos en niños. La incidencia es de dos nuevos casos por cada cien mil personas menores de 18 años y una prevalencia de 18/100000; la relación hombre-mujer se reporta de 2:1 y esta diferencia desaparece en la adolescencia. Si el síndrome nefrótico se encuentra asociado a enfermedades sistémicas, drogas ó tóxicos se denomina síndrome nefrótico secundario.

De acuerdo a la imagen histopatológica el síndrome nefrótico se clasifica en: 1. Síndrome nefrótico de cambios mínimos, es la presentación más frecuente (80%) en niños menores de cinco años, disminuye su frecuencia con el incremento de edad. A la microscopía de luz se puede encontrar edema intersticial e hiperplasia focal mesangial moderada; a la microscopía electrónica fusión de procesos pediculares de las células epiteliales, el examen de inmunofluorescencia no revela depósitos inmunes. La etiología del síndrome nefrótico de cambios mínimos se desconoce pero se sugiere que es un desorden inmunológico caracterizado por circulación de linfoquinas que son tóxicas para la barrera de filtración glomerular.

Otros factores que se han postulado para la etiopatogenia son: factores genéticos, en estudios realizados a familias con niños que presentan síndrome nefrótico encuentran relación con el haplotipo HLA-DQW2; inmunológicos, el sistema inmune juega un papel importante en la etiopatogenia de esta entidad probablemente a través de una alteración en las células T como resultado de la persistencia y proliferación de clones de células T.

2. Glomeruloesclerosis focal y segmentaria; el estudio histopatológico muestra áreas de colapso capilar en ocasiones limitado a un solo lóbulo y no en todos los glomérulos con hiperplasia de podocitos a hiperplasia epitelial florida, acompañada de lesiones graves y en algunas ocasiones de acuerdo a su cronicidad se puede acompañar de atrofia tubular. La etiopatogenia de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria se desconoce. La secundaria se asocia a enfermedades como nefropatía por reflujo, abuso de drogas, SIDA, refiriéndose también predisposición genética. Los pacientes sometidos a trasplante renal presentan una recurrencia del 30-40% de la enfermedad. Esta variedad histopatológica se presenta en 6-12% de los casos de síndrome nefrótico en niños.

3. Glomerulonefritis mesangiocapilar difusa ó glomerulonefritis membranoproliferativa la cual se clasifica en dos tipos: tipo I lesión básica subendotelial con depósito de complemento e IgG y tipo II la membrana basal capilar está infiltrada por acúmulos intramembranosos densos.

4. Glomerulonefritis proliferativa mesangial difusa en la microscopía de luz se encuentra incremento moderado en la densidad de las células mesangiales, puede estar acompañado de una infiltración leucocitaria con esclerosis de la matriz mesangial y proliferación fibroepitelial.

5. Glomerulonefritis membranosa, se caracteriza por depósitos subepiteliales separados por protusiones de la membrana basal formando las características espículas con penetración a la lámina densa. ⁽¹⁻³⁾

Las complicaciones del síndrome nefrótico se presentan como parte de la evolución de la enfermedad ó por el tratamiento administrado. La hipoalbuminemia, hipercolesterolemia y edema presentan efectos deletéreos en el organismo. La hipoalbuminemia tiene como consecuencias aumento del líquido extracelular por disminución de la presión oncótica e hiperagregabilidad plaquetaria. Este último factor incrementa la presentación de problemas tromboembólicos, su incidencia en niños se ha reportado en 1.8% sin embargo la incidencia real podría ser mayor. ⁽²⁾

La enfermedad cardiovascular es una de las complicaciones más importantes de la hiperlipidemia. Entre los factores de riesgo para esta entidad se encuentran la hipertensión arterial y la hipercoagulabilidad. Las complicaciones reportadas son hipocalcemia, alteración del metabolismo de la vitamina D. Los pacientes están más propensos a las infecciones porque la respuesta inmune está alterada por disminución de las gamaglobulinas IgG e IgA, y por la administración de esteroides. Las alteraciones en el crecimiento se presentan por recaídas frecuentes del síndrome nefrótico produciendo una desnutrición proteino-calórica secundaria a pérdida de proteínas y a la mala absorción por edema gastrointestinal. Las alteraciones renales pueden ser hiponatremia y defectos en la acidificación urinaria, la insuficiencia renal aguda se presenta ocasionalmente. (12-4)

El tratamiento de elección en estos pacientes es a base de corticoides por lo que de acuerdo a su respuesta terapéutica los pacientes se dividen en corticosenesibles, corticorresistentes y corticodependientes. Los pacientes corticosenesibles responden adecuadamente a la administración de un esquema de prednisona por 8 semanas a una dosis de 60mg/m²SC/24h por cuatro semanas y posteriormente 40mg/m²SC cada 48 hrs durante cuatro semanas más, con este tratamiento se presenta una disminución de la proteinuria en el 98% de los pacientes corticosenesibles en las primeras 8 semanas de tratamiento; siendo el 74% del total de los pacientes con síndrome nefrótico primario. Los reportes de la literatura mencionan recaídas frecuentes en el 35-45% de los casos, definiendo como tal a la presencia de dos ó más recaídas en los primeros seis meses posteriores al tratamiento convencional y un 18% de recaídas poco frecuentes (menos de dos dentro de los primeros seis meses posteriores al tratamiento convencional). Los efectos secundarios de la administración prolongada de corticoides son: facies cushinoide, estrías, hipertensión, osteoporosis, cataratas, retardo en el crecimiento y alteraciones psicosociales. (16-1)

Los pacientes corticodependientes son aquellos que presentan recaídas del síndrome nefrótico posterior a la suspensión del tratamiento convencional remitiendo al reinstalar los corticoides, los pacientes corticorresistentes no responden al tratamiento esteroideo y hasta el momento actual no existe un tratamiento de elección para ellos por lo que se han empleado gran variedad de medicamentos para este fin. La respuesta terapéutica a los esteroides se relaciona con la variedad histopatológica observándose respuesta en un 80% de pacientes con síndrome nefrótico de cambios mínimos y en un 25% de los pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria. ⁽⁸⁻¹⁰⁾

La biopsia renal generalmente esta indicada antes de recibir tratamiento citotóxico como la ciclofosfamida y el clorambucilo. La dosis de ciclofosfamida utilizadas en niños son de 2 a 2.5mg/k/d con dosis acumulativa de 150mg durante 8-12 semanas. El clorambucilo se utiliza de 0.1 a 0.2mg/k/d por 8 a 10 semanas con dosis acumulativa no mayor de 7-8mg/k. Usualmente se alternan corticoides con drogas citotóxicas, la azatioprina se asocia regularmente a prednisona no demostrando utilidad en el tratamiento de pacientes con síndrome nefrótico corticorresistentes o corticodependientes.

La toxicidad gonadal e incremento de la carcinogenesis se ha relacionado con el tratamiento de drogas citotóxicas, encontrando mayor frecuencia de oligospermia y azospermia en niños prepúberes. ⁽¹¹⁻¹³⁾

Los pulsos de metilprednisolona disminuyen la proteinuria en los primeros seis meses de tratamiento pero en el seguimiento a largo plazo se observa que presentan recaídas frecuentes con lesión renal progresiva y mayor susceptibilidad a infecciones. ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾

Otro medicamento utilizado en el tratamiento del síndrome nefrótico es la Ciclosporina A. Este es un agente inmunosupresor que inhibe la interleucina 2 y la secreción de otras linfocinas, disminuyendo la actividad de células T. La ciclosporina A es un decapeptido cíclico aislado de la *Trochodendrum inflatum* Gams, específicamente es un aminoácido N-metilado y un novel aminoácido, el péptido es

neutro rico en aminoácidos hidrofóbicos e insolubles en agua pero soluble en lípidos y en muchos otros solventes orgánicos.^(9,16)

La ciclosporina A es metabolizada por el hígado y eliminada en su mayor parte por la bilis y en menos del 10% por la orina. Los metabolitos naturales de la ciclosporina A sugieren que su formación involucra al citocromo P 450 dependiente de la enzima mono oxigenasa microsomal hepática. Los tejidos que muestran mayor concentración de ciclosporina A son : timo, riñón, hígado, cerebro y órganos linfoides; utilizándose en el tratamiento inmunosupresor en trasplante renal, hepático, cardiaco, pancreático y en enfermedades como psoriasis, artritis reumatoide uveítis.⁽¹⁷⁻¹⁸⁾

La nefrotoxicidad por el uso de este inmunosupresor es bien conocida y estudios de experimentación lo comprueban. El mecanismo de toxicidad no está bien definido pero se reporta que la ciclosporina induce una disfunción renal aguda (7.4%) caracterizada por anomalías electrolíticas que consisten en hipercloremia, acidosis metabólica con hipercalcemia; disminución de la filtración glomerular explicada por disminución del flujo sanguíneo renal por efecto simpaticolítico y por anomalías en el tono vascular secundarias a inhibición de la generación de prostaglandinas lo que condiciona un incremento de la presión arterial reportándose en un 10% respondiendo adecuadamente al tratamiento antihipertensivo.⁽¹⁹⁻²¹⁾

La nefrotoxicidad de la ciclosporina A se ha asociado a niveles séricos mayores de 150ng/dl otros efectos secundarios a la administración de ciclosporina A son: hipertricosis, hiperplasia gingival y alteraciones en las pruebas de función hepático desapareciendo a la supresión del tratamiento.⁽²²⁻²⁴⁾

La dosis recomendada en niños es de 3-6mg/kg/d durante un periodo mínimo de seis meses con remisión completa en el 70-80% de los pacientes con nefropatía cambios mínimos y en el 20% en los pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria; las recaídas posteriores a la suspensión del tratamiento se reportan en 35-45%. Actualmente la tendencia en el tratamiento de los niños con síndrome

nefrótico es administrar ciclosporina A largo plazo (más de seis meses) para mantener una remisión adecuada y de esta manera proporcionar una mejor calidad de vida . (29-30) .

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el tratamiento del síndrome nefrótico corticorresistente se han postulado diferentes medicamentos todos ellos encaminados a la remisión del padecimiento ó disminuir la frecuencia de recaídas.

Las drogas citotóxicas y los bolos de corticoides han demostrado escasos resultados en el tratamiento del síndrome nefrótico coticorresistente, con complicaciones graves secundarias a su uso, por lo que actualmente la tendencia es el tratamiento con drogas inmunosupresoras del tipo de la ciclosporina A. Actúa disminuyendo la respuesta de las células T, con reportes en la literatura de remisión del 70-80% en pacientes con síndrome nefrótico de cambios mínimos por lo que se plantean las siguientes interrogantes:

¿CUAL ES LA RESPUESTA CLINICA AL TRATAMIENTO CON CICLOSPORINA A EN LOS PACIENTES CON SINDROME NEFROTICO CORTICORRESISTENTE?

¿CUALES SON LOS EFECTOS SECUNDARIOS PRESENTADOS AL TRATAMIENTO?

OBJETIVOS

a) OBJETIVO GENERAL:

Describir la respuesta clínica del tratamiento con ciclosporina A en pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente en el Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.

b) OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Determinar la frecuencia de buena respuesta en el número de recaídas con el tratamiento de ciclosporina A en pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente.
2. Describir los efectos secundarios al tratamiento con Ciclosporina A.

HIPÓTESIS

1. Los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente que reciben tratamiento con ciclosporina A presentan disminución en el número de recaídas en el 75% de los pacientes.
2. Los efectos secundarios al tratamiento son poco frecuentes y no ameritan suspensión del tratamiento.

JUSTIFICACIÓN

El síndrome nefrótico es una de las entidades renales más frecuentes en la edad preescolar, presentando una incidencia de dos nuevos casos por cada cien niños. El tratamiento de estos pacientes se encuentra bien establecido, de acuerdo a su respuesta clínica se clasifican en corticosensibles, corticorresistentes y corticodependientes, el 74% de los pacientes responden al tratamiento con corticoides, el resto de los pacientes presentan resistencia ó dependencia al tratamiento. Las complicaciones que presentan estos pacientes se encuentran relacionadas con el número de recaídas encontrando frecuentemente alteraciones en el crecimiento, estado nutricional y procesos infecciosos secundarios por alteración en la respuesta inmune.

Ultimamente basados en la etiopatogenia del síndrome nefrótico se propone la administración de ciclosporina A, droga inmunosupresora que inhibe la respuesta de células T. Se recomienda una dosis de 3-6mg/kg/d, observando a esta dosis efectos secundarios mínimos con una remisión del 70-80% en los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente ó corticodependientes. Por lo anterior es importante conocer cual es la respuesta clínica del tratamiento con ciclosporina A, en los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente del Hospital de Pediatría CMN siglo XXI.

TIPO DE ESTUDIO

Observacional, retrolectivo, longitudinal, descriptivo de casos prevalentes .

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio se realizó en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico corticorresistente que estuvieran recibiendo tratamiento con ciclosporina A. Se excluyeron a los pacientes con síndrome nefrótico secundario, también aquellos que estuvieran recibiendo alguna droga citotóxica simultánea con ciclosporina A.

Se revisaron los expedientes clínicos que cumplieron con los requisitos mencionados anteriormente. A todos los pacientes se les realizó previo a la administración de ciclosporina A pruebas de función renal, depuración de creatinina, química sanguínea, proteinuria en orina de 24 hrs, colesterol, albúmina, biometría hemática completa, proteínas totales; registro de peso y talla, tensión arterial, biopsia renal y características clínicas del paciente (datos de edema, hematuria etc.).

Posterior a la administración del tratamiento se realizaron determinaciones bimestrales de niveles séricos de ciclosporina A y nuevos estudios de laboratorio (depuración de creatinina, química sanguínea etc.) para evaluación de datos de remisión, recaídas ó nefrototoxicidad. Todos los estudios de laboratorio y gabinete se realizaron en el Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, Los niveles séricos de ciclosporina A se realizaron en el Hospital de Cardiología.

Los pacientes que no presentaron remisión del síndrome nefrótico fueron sometidos a nueva biopsia renal para evaluación de variedad histológica.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizaron únicamente frecuencias simples.

RESULTADOS

Se estudiaron 8 niños con diagnóstico de síndrome nefrótico corticorresistente cinco hombres y tres mujeres, edades variables entre 1.8 años a 13.5 años (media 8.2 años D.E.4.3 años) el tiempo de evolución del síndrome nefrótico fue de 8 meses hasta seis años. (tabla 1)

El diagnóstico de síndrome nefrótico se basó en datos clínicos y de laboratorio. Antes del inicio de tratamiento, los pacientes tenían proteinuria entre 40 y 694 mg/m²SC/h (mediana 149 mg/m²SC/h), colesterol de 237 a 888 mg/dl (media 560 mg/dl D.E. 98 mg/dl), albúmina 1 a 2.2 g/dl (media 1.6g/dl D.E.0.47 g/dl). Seis de los ocho pacientes presentaron edema leve a moderado, cuatro pacientes con hematuria microscópica (casos 2,4,7,8,), las cifras de tensión arterial fueron normales en todos los casos. (tabla 2)

Todos recibieron tratamiento previo con prednisona a las dosis ya establecidas, a cinco se les administró tratamiento combinado con ciclofosfamida (casos 2,3,4,5,6,) a dosis de 2mg/k/d. Las variedades histológicas que se encontraron fueron las siguientes: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria 1 paciente (caso 1), cambios mínimos 3 (casos 2,3,6), glomerulonefritis mesangial leve 4 (casos 4,5,7,8). (tabla 3)

Se administró la Ciclosporina A dosis de 4-8 mg/k/d (media 5.5mg/k/d D.E. 0.93) la duración del tratamiento hasta el momento del cierre del estudio fue de 2 a 14 meses.

En seis de los ocho pacientes remitió el síndrome nefrótico con disminución de la proteinuria por abajo del rango nefrótico, cinco de ellos en los primeros

(Tabla 1) ANTECEDENTES

PACIENTES CON SINDROME NEFROTICO CORTICORRESISTENTE

No.de pacientes	1	2	3	4	5	6	7	8
EDAD (meses)	160	42	162	96	22	144	87	81
SEXO	MASC.	FEM.	FEM.	FEM.	MASC.	MASC.	MASC.	MASC.
PESO (k)	48.1	13.6	32.9	29	12	27.4	25.9	17.5
TALLA (cm)	144	88	144.5	136	81.5	127	115	111
TALLA/EDAD (%)	90.7	89.8	90.86	107.6	94.7	84.8	93.4	92.2
TIEMPO EVOLUCION (meses)	16	8	24	48	10	72	12	24

(Tabla 2) CUADRO CLINICO

PACIENTES CON SINDROME NEFROTICO CORTICORRESISTENTE

No.	PROTEINURIA (mg/m ² SC/h)	COLESTEROL (mg/dl)	ALBUMINA (g/dl)	EDEMA	HEMATURIA	T.A
1	178	400	1.8	-	-	90/60
2	120	368	2.2	-	-	70/50
3	76	624	1	+++	++	100/70
4	75	332	2.1	++	++	110/70
5	40	749	1.5	++	-	110/70
6	476	237	1.5	++	-	110/60
7	292	888	1.2	+++	+	90/60
8	694	651	1.3	+++	+	80/50
MEDIA	149*	531.12	1.57			

* Se determinó mediana

(Tabla 3) TIPO HISTOLOGICO Y TRATAMIENTO PREVIO
PACIENTES CON SINDROME NEFROTICO CORTICORRESISTENTE

No.	No.BIOPSIA RENAL	LESION	TRATAMIENTO PREVIO
1	1	FOCAL Y SEGMENTARIA	PREDNISONA
2	1	CAMBIOS MINIMOS	PREDNISONA Y CICLOFOSFAMIDA
3	1	CAMBIOS MINIMOS	PREDNISONA Y CICLOFOSFAMIDA
4	2	MESANGIAL LEVE*	PREDNISONA Y CICLOFOSFAMIDA
5	1	MESANGIAL LEVE	PREDNISONA Y CICLOFOSFAMIDA
6	1	CAMBIOS MINIMOS	PREDNISONA Y CICLOFOSFAMIDA
7	1	MESANGIAL LEVE	PREDNISONA
8	2	MESANGIAL LEVE**	PREDNISONA

15

* 2da.biopsia cambios compatibles con LES. **2da biopsia focal y segmentaria

(Tabla 4) RESULTADOS

PACIENTES CON SINDROME NEFROTICO CORTICORRESISTENTE

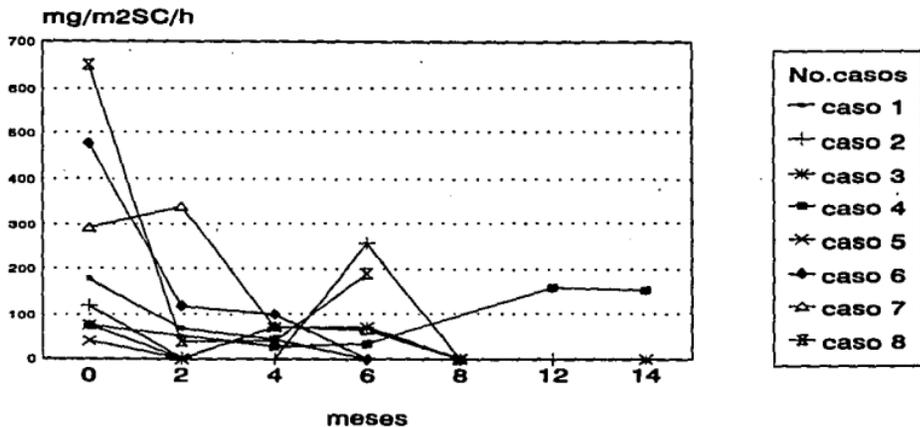
No. Pacientes	1	2	3	4 **	5	6	7	8**	Media
CREATININA SERICA (mg/dl)									
INICIAL	1	0.2	0.8	0.6	0.7	0.4	1.4	0.6	0.71
FINAL	1	1	0.4	0.5	0.4	0.8	0.7	1	0.72
PROTEINURIA (mg/m2 SC/h)									
INICIAL	178	120	76	75	40	476	291.7	694	149* ²
FINAL	0	0	0	154	0	0	0	190	
COLESTEROL (mg/dl)									
INICIAL	400	368	624	332	744	237	888	651	530.5
FINAL	153	134	158	330	200	129	197	643	243
ALBUMINA SERICA (g/dl)									
INICIAL	1.8	2.2	1	2.1	1.5	1.5	1.2	1.3	1.58
FINAL	4.5	4.7	4.9	2	3.1	3.8	3.7	1.1	3.4

* Mediana

** Pacientes que no remitieron

GRAFICA 1

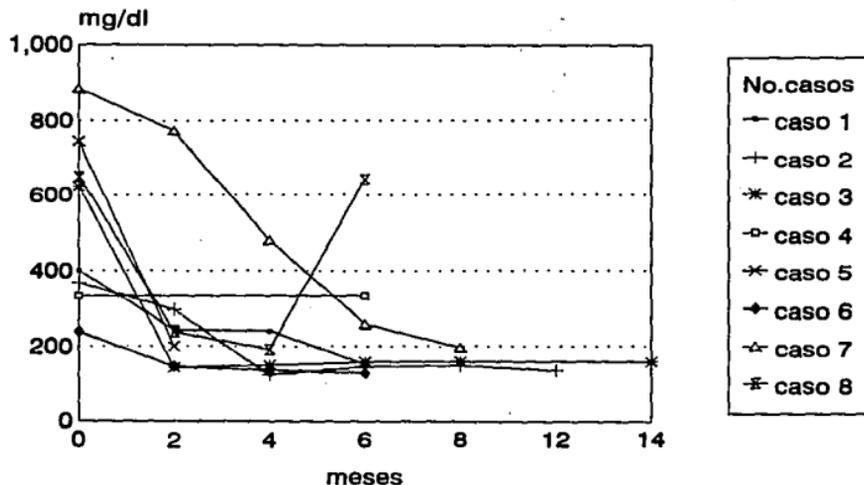
PROTEINURIA EN PACIENTES CON SINDROME NEFROTICO CORTICORRESISTE TRATADOS CON C₂A



	0	2	4	6	8	12	14
CASO 1	175	65	42	0			
CASO 2	120	0	0	255	0	0	
CASO 3	75	0	70.2	70	0		0
CASO 4	75		27	33		150	154
CASO 5	40	0					
CASO 6	475	119	99	0			
CASO 7	292	340	72	64	0		
CASO 8	651	35	39	190			

GRAFICA 2

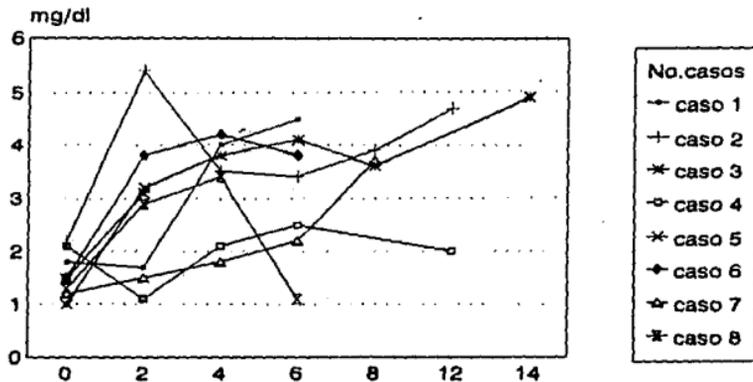
COLESTEROL SERICO EN PACIENTES CON SINDROME NEFROTICO CORTICORRESISTENTE TRATADOS CON C&A



	0	2	4	6	8	12	14
CASO 1	400	242	241	153			
CASO 2	368	295	124	148	149	134	
CASO 3	624	144	150	160	160		158
CASO 4	332			332			
CASO 5	744	200					
CASO 6	237	147	136	129			
CASO 7	888	772	481	259	197		
CASO 8	651	238	192	643			

GRAFICA 3

ALBÚMINA SÉRICA EN PACIENTES CON SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICORRESISTENTE TRATADOS CON CsA



	0	2	4	6	8	12	14
CASO 1	1.8	1.7	4	4.5			
CASO 2	2.2	5.4	3.5	3.4	3.9	4.7	
CASO 3	1	3.2	3.8	4.1	3.6		4.9
CASO 4	2.1	1.1	2.1	2.5		2	
CASO 5	1.5	3.1					
CASO 6	1.5	3.8	4.2	3.8			
CASO 7	1.2	1.5	1.8	2.2	3.7		
CASO 8	1.3	2.9	3.4	1.1			

seis meses de tratamiento y el sexto al octavo mes, los niveles de colesterol y albúmina alcanzaron cifras normales. (tabla 4, gráficas 1,2,3)

A los dos pacientes que no remitieron (caso 4 y 8) se les realizó nueva biopsia renal, en el caso número 4 se encontraron cambios histológicos compatibles con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y el caso 8 con reporte de glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Uno de los seis pacientes que remitieron tuvo una recaída en los primeros seis meses de tratamiento (caso 2) que se asoció a disminución de ciclosporina A (menos de 2mg/K/d) posteriormente al incrementarse la dosis remitió nuevamente el síndrome nefrótico. (Tabla 5, gráfica 1)

Los niveles de ciclosporina A fueron de 10 a 192 ng/dl (media 77 ng/dl), solo en un paciente los niveles estuvieron por arriba de 150ng/dl (caso 2). No se presentaron datos de nefrotoxicidad. (Tabla 4).

Tampoco se observó incremento en la tensión arterial, cefalea, hipertricosis ó disfunción hepática.

(tabla 5) TRATAMIENTO CON CsA

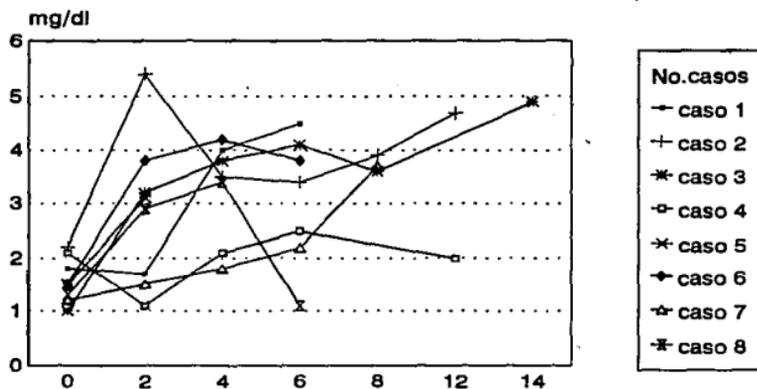
PACIENTES CON SINDROME NEFROTICO CORTICORRESISTENTE

No. Pacientes	1	2	3	4	5	6	7	8
DOSIS CsA (mg/k/d)	6	4	6	6-8	4	6	6	6 ₂₁
DURACION DEL TRATAMIENTO(meses)	6	12	14	14	2	8	8	6
REMISION	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	NO
NUMERO DE RECAIDAS	0	1	0	*	0	0	0	*

* no presentaron remision

GRAFICA 3

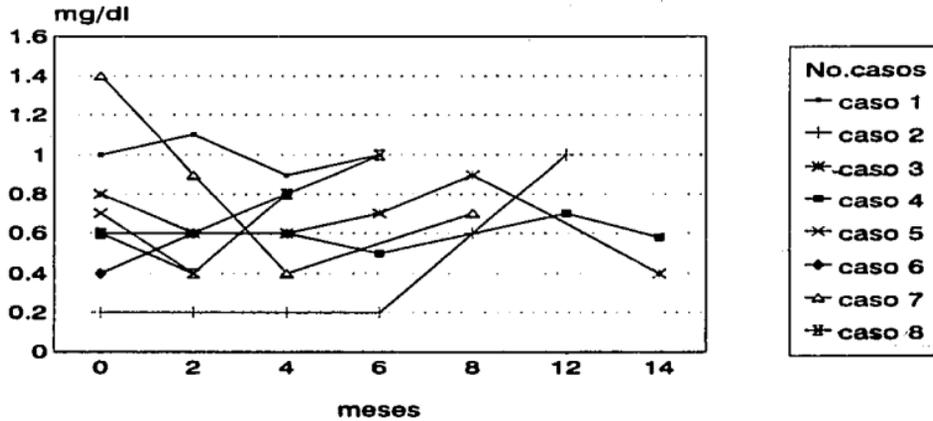
ALBUMINA SERICA EN PACIENTES CON SINDROME NEFROTICO CORTICORRESISTENTE TRATADOS CON CaA



	0	2	4	6	8	12	14
caso 1	1.8	1.7	4	4.5			
caso 2	2.2	5.4	3.5	3.4	3.9	4.7	
caso 3	1	3.2	3.8	4.1	3.6		4.9
caso 4	2.1	1.1	2.1	2.5		2	
caso 5	1.5	3.1	1.8	2.2	3.7		
caso 6	1.5	3.8	4.2	3.8			
caso 7	1.2	1.5	1.8	2.2	3.7		
caso 8	1.3	2.9	3.4	1.1			

GRAFICA 4

CREATININA SERICA EN PACIENTES CON SINDROME NEFROTICO CORTICORRESISTENTE TRATADOS CON CsA



	0	2	4	6	8	12	14
CASO 1	1	1.1	0.9	1			
CASO 2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.6	1	
CASO 3	0.6	0.6	0.6	0.7	0.9		0.4
CASO 4	0.6		0.6	0.5		0.7	0.58
CASO 5	0.7	0.4					
CASO 6	0.4	0.6	0.6				
CASO 7	1.4	0.9	0.4			0.7	
CASO 8	0.6	0.4	0.6	1			

DISCUSIÓN

En nuestro estudio seis de los ocho pacientes presentaron remisión del síndrome nefrótico, lo que corresponde al 75% del total de nuestros pacientes con reporte similar en la literatura ^(16,22,24.). A los dos pacientes que no respondieron al tratamiento se les realizó nueva biopsia renal, presentando una de ellas (caso 4) antecedente de hermana con lupus eritematoso sistémico y reporte de biopsia renal compatible con esta entidad patológica, lo cual nos explicaría la falta de respuesta al tratamiento. El reporte del segundo paciente (caso 8) fue glomeruloesclerosis focal y segmentaria y solo un 20% de estos pacientes responden al tratamiento con ciclosporina A. ^(22,25)

Se presentó solamente una recaída (caso 2) en los primeros seis meses de tratamiento, la cual fue secundaria a disminución de dosis por reporte de niveles séricos mayores de 150ng/dl remitiendo nuevamente al incrementar la dosis. Las recaídas se reportan en un 30-50% posterior a la suspensión del tratamiento. ⁽²⁴⁻²⁶⁾

No se encontró relación entre la variedad histológica y la respuesta al tratamiento con ciclosporina A probablemente por la pequeña población de pacientes. Mencionando en reportes previos mejor respuesta al tratamiento en los pacientes con síndrome nefrótico de cambios mínimos. ⁽²⁴⁻²⁵⁾

La hipertensión arterial es el efecto secundario más frecuente reportándose en el 10% de la población que recibe tratamiento con ciclosporina A e insuficiencia renal aguda en el 7.5% a más de un año de tratamiento. ⁽²⁰⁻²³⁾

No se encontró datos de nefrototoxicidad ni efectos secundarios al tratamiento en este estudio por lo que probablemente amerite seguimiento a más de un año, para evaluación de efectos secundarios.

CONCLUSIONES

La ciclosporina A es un nuevo agente que puede ser utilizado para el tratamiento de los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente en lugar de agentes alquilantes ó corticoesteroides, ya que las recaídas son poco frecuentes y no se encontraron efectos secundarios indeseables durante un año de tratamiento continuo.

Sin embargo ya que se reporta en la literatura recaídas posterior a la suspensión de tratamiento con ciclosporina A, sería adecuado continuar con el tratamiento de ciclosporina A largo plazo y de esta forma evaluar los efectos secundarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kanwel K: Nephrotic Syndrome; En: Clinical Pediatric Nephrology. Kanwel K. (ed.) Mc Graw Hill Incorp. Washington. 1992: 137-166.
2. Nash M. Edelmann Ch. Bernstein J. Barnett H: Nephrotic Syndrome; En: Pediatric Kidney Disease. Second Edition. Edelmann Ch. (ed) Little. Brown and Company. New York. 1992: 1247-63.
3. Mallick NP. Epidemiology and natural course of idiopathic nephrotic syndrome. Clin Nephrol. 1991; 35; S3-7.
4. Bernard D B. Extrarenal complications of the nephrotic syndrome. Kidney Int. 1988 ; 33:1184-1202.
5. Barnett A. Edelmann N. Greifer I. Goldsmith I. Spitzer A. Laddomada G. Early identification of frequent relapsers among children with minimal change nephrotic syndrome. J Pediatr. 198; 101: 514-18.
6. Brodeh J. Conventional therapy for idiopathic nephrotic syndrome in children. Clin Nephrol. 1991; 35: S8-15.
7. Lam C N. Arneil G. Long-term Dwarfing Effects of corticosteroid treatment for Childhood Nephrosis. Arch Dis Child. 1988;43: 589-94.
8. Abramowicz M. Banett A. Edelmann CM. Greffer I. Robayashi O. Arneil GC. et al. Controlled trial of azathioprine in children with nephrotic syndrome. Lancet. 1970; 11:957-81I
9. Barratt T M. Cameron J S. Chantier O. Coughanan R. Ogo S. Spothill J P. Controlled trial of azathioprine in treatment of steroid-responsive nephrotic syndrome of childhood. Lancet. 1977; 52: 462-63.
10. Spitzer A. Gordillo R. Houston B I. Travis B. Prospektived controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with the nephrotic syndrome. Lancet. 1974; 1: 423-27.

11. Guesry P. Lehoir G. Brover M. Gonadal effects of chorambucil given to prepubertal and pubertal boys for nephrotic syndrome. *J Pediatr.* 1976; 92: 299-303.
12. Chiu J. Drummond B R. Long-term follow-up of cyclophosphamide therapy in frequent relapsing minimal lesion nephrotic syndrome. *J Pediatr.* 1974; 84: 825-30.
13. Watson A R. Rance O P. Bain J. Long term of cyclophosphamide on testicular function. *Br Med J.* 1984; 291: 1457-64.
14. Ponticelli C. Zuchelli P. Passerini P. Osanoli L. Cesana B. Pozzi C. et al. A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in Idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 1989; 320: 8-13.
15. Imbaciati E. Gusmand R. Edefonti A. Zuchelli R. Pozzi C. Grassi O. et al. Controlled trial of methylprednisolone pulses and low dose oral prednisone for the minimal change nephrotic syndrome. *Br Med J.* 1985; 291: 1305-8.
16. Borel J. Mechanism of action of cyclosporin A and rationale for its use in nephrotic syndrome. *Clin Nephrol.* 1991; 35: S 23-30.
17. Burke M. Whiting P. The role of drug metabolism in cyclosporine A nephrotoxicity. *Clin Nephrol.* 1986; 25: S111-S116.
18. Belitsky P. Gnose T. Givner M. Rowden G. Pope B. Tissue distribution of cyclosporine A in the mouse : a clue to toxicity. *Clin Nephrol.* 1986; 25: S27-29.
19. Bennett W. Comparison of cyclosporine nephrotoxicity with aminoglycoside nephrotoxicity. *Clin Nephrol.* 1986; 25: S126-29.
20. Caterson R. Dubinn G. Critchley L. Baxter C. Horvath J. Hall B. Tiller D. Renal tubular transport of cyclosporine A (CsA) and associated changes in renal function. *Clin Nephrol.* 1986; 25: S30-33.
21. Brunner P. Herzle M. Mishtach J. Thiel G. Mannitol potentiates cyclosporine nephrotoxicity. *Clin Nephrol.* 1986; 25: S130-36.
22. Niaudet P. Habib R. Tete M. Hinolais N. Brover M. Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 1987; 1: 566-73.

23. Tejani A. Nicastrì D. Sen D. Chen K. Phadke K. Adamson O. et al. Long-term evaluation of children with nephrotic syndrome and focal segmental glomerular sclerosis. *Nephron*. 1983; 35: 225-33.
24. Meyrier A. Simon P. Perret G. Condamin M. Remission of idiopathic nephrotic syndrome after treatment with cyclosporine A. *Br Med J*. 1986; 292: 789-96.
25. Zietse R. Wenting J. Kramer P. Mulder P. Schaleknap A. Welmar W. Contrasting response to cyclosporin in refractory nephrotic syndrome. *Clin Nephrol*. 1989; 31: 22-25.
26. Meyrier A. Condamin M. Bronner D. treatment of adult idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A: minimal-change disease and focal-segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol*. 1991; 35: S37-45.
27. Ritano T. Yoshicawa N. Tanaka R. Nakamura A. Nimoiya M. Ito H. Cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1990; 4: 74-77.
28. Niaudet P. Broyer M. Habib R. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A in children. *Clin Nephrol*. 1991; 35: S31-36.
29. Graffenried G. Safety and tolerability of cyclosporin A in idiopathic syndrome. *Clin Nephrol*. 1991; 35: S48-60.
30. Melocoton I. Kamil E. Cohen A. Fine R. Long-term Cyclosporine A treatment of steroid-resistant and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis*. 1991; XVIII: 583-88.