

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE ESPECIALIDADES “DR ANTONIO FRAGA MOURET”**

T E S I S

**Respuesta comparativa del tratamiento inmunosupresor sobre la
proteinuria en paciente adulto con Glomeruloesclerosis Focal y
Segmentaria primaria**

PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN:

NEFROLOGÍA

PRESENTA:

Dra. Diana Elvia Ceja Villanueva

ASESOR

Dra. Ivonne Reyes Sánchez.

México, DF, 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. JESUS ARENAS OSUNA

***JEFE DE LA DIVISIÓN DE
EDUCACIÓN EN SALUD***

DR. BENJAMIN VAZQUEZ VEGA

***TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO
DE NEFROLOGÍA***

DRA. DIANA ELVIA CEJA VILLANUEVA

***RESIDENTE DE QUINTO AÑO DE
NEFROLOGÍA***

REGISTRO DE PROTOCOLO No. R-2010-3501-88

INDICE

Resumen	4
Summary.....	5
Introducción.....	6
Material y métodos.....	10
Resultados	16
Discusión.....	19
Conclusiones.....	21
Referencias.....	22

RESUMEN

TÍTULO. Respuesta comparativa del tratamiento inmunosupresor sobre la proteinuria en el paciente adulto con Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GSFS) primaria.

OBJETIVO. Determinar la diferencia sobre la proteinuria en pacientes con GSFS tratados con ciclofosfamida (CFA), micofenolato de mofetilo (MMF) o ciclosporina A (CsA), a las 12 y 24 semanas de tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio retrospectivo, realizado en Nefrología del Hospital de Especialidades la Raza IMSS. Se analizaron 58 casos registrados con GSFS primaria durante 5 años. Fueron divididos en tres grupos según el tratamiento inmunosupresor recibido: Ciclofosfamida (CFA), micofenolato de mofetilo (MMF) o ciclosporina A (CsA). Se comparó la albuminuria en 24 horas a las 12 y 24 semanas de tratamiento, así el porcentaje de respuesta parcial (RP), completa (RC) o sin respuesta (SR).

RESULTADOS. Existe diferencia significativa en los diferentes grupos de tratamiento sobre la albuminuria a las 12 semanas de tratamiento ($P=0.31$) y en la cifra de albumina sérica ($P=0.13$). Al realizar en análisis entre grupos se encontró una diferencia significativa con valor de $P=0.005$ en reducción de albuminuria a las 12 semanas y mejoría en albumina sérica $P=0.009$ en el grupo de CFA comparado con MMF. No hubo cambios significativos al ser comparados con el grupo CsA.

CONCLUSIONES. CFA reduce de forma similar la proteinuria en pacientes con GSFS comparada con CsA, ambas mejoran la cifra de albumina sérica, sin embargo MMF reporta menor porcentaje en respuesta parcial sin lograr remisión completa y no mejora los niveles de albumina sérica comparado con CFA y CsA.

PALABRAS CLAVE. GSFS, síndrome nefrótico, ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo y ciclosporina.

SUMMARY

TITLE. Comparative response of immunosuppressive treatment on proteinuria in adults with primary focal and segmental glomerulosclerosis.

OBJECTIVE. Determine the difference on proteinuria in patients with GSFS treated with cyclophosphamide (CFA), mycophenolate mofetil (MMF) or cyclosporine A (CsA) at 12 and 24 weeks of treatment.

METHODS AND MATERIAL. Restrospective study conducted in the Nephrology department of the Hospital de Especialidades La Raza, IMSS. We analyzed 58 registered cases with FSGS in a period of five years. The cases were divided in three different groups depending on treatment received: ciclophosphamide, mycophenolate mofetil or cyclosporine. Albuminuria were compared in 24 hours at 12 and 24 weeks of treatment, the percentage of partial response (PR), complete (CR) or no response (SR).

RESULTS. Significant difference in the different groups of treatment on albuminuria at 12 weeks of treatment ($P = 0.31$) and the amount of serum albumin ($P = 0.13$). When making in inter-group significant difference was found with a value of $P = .005$ in reduced albuminuria at 12 weeks and improvement in serum albumin $P = 0.009$ in the CFA group compared with MMF. No significant changes when compared with the CsA group.

CONCLUSIONS. CFA similarly reduce proteinuria in patients with GSFS compared with CsA, both improve the amount of serum albumin, however MMF smaller percentage reported partial response without achieving complete remission and no improvement in serum albumin levels compared with CFA and CsA.

KEYWORDS. Focal segmental glomerulosclerosis, nephrotic syndrome, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, cyclosporine.

INTRODUCCIÓN

La Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GSFS) es una glomerulopatía con daño en la célula epitelial visceral (podocito), y se ha convertido en una lesión importante que se encuentra subyacente al síndrome nefrótico en adultos y niños, en particular en los Estados Unidos, Brasil, y México.¹ En Estados Unidos de Norteamérica un estudio de las biopsias renales realizadas desde 1995 hasta 1997 para el síndrome nefrótico idiopático en adultos encontró que GFS era la causa más común, representando el 35 por ciento del total de casos y más del 50 por ciento de casos en la raza negra.²

Sobre la base de datos en los Estados Unidos de Norteamérica (USRDS) la GSFS es actualmente la enfermedad glomerular primaria más común y subyacente de la enfermedad renal terminal (ESRD). En 1980, GSFS fue causa de enfermedad renal crónica en sólo el 0,2 por ciento de los pacientes y para el año 2000, fue responsable de 2,3 por ciento de los casos. Como se observa en otras series, una mayor incidencia se registró en los hombres y de raza negra.^{3,4}

En México, sobre una revisión retrospectiva de 2249 biopsias renales realizadas en el Centro Médico Nacional La Raza en el periodo comprendido entre 1977 y 1992, se encontró glomerulopatía primaria en 1109 biopsias, correspondiente a un 49.31% en el paciente adulto, y la GSFS en 28% de los casos.⁵

La clasificación etiológica del GFS es complicada y un tanto confusa, con algún grado de superposición observada entre las diferentes categorías. Una clasificación se basa en el conocido patrón histológico del tipo de lesión; no específica, variante perihiliar, celular, en punta y colapsante.⁶

GFS primaria o idiopática, generalmente se presenta con el inicio agudo del síndrome nefrótico; manifestado con hipoalbuminemia y edema, además de un variable deterioro

de la función renal.^{7, 8} La GFS secundaria con más frecuencia se presenta como proteinuria asintomática sin hipoalbuminemia y edema.⁷ La distinción entre la enfermedad primaria y secundaria es especialmente importante debido al enfoque muy diferente de la terapia en los dos trastornos.⁹

GFS secundaria, se refiere generalmente a la esclerosis focal que es una respuesta fisiológica a la hipertrofia glomerular / hiperfiltración. Esto incluye los trastornos asociados con una reducción de la masa renal y / o vasodilatación renal, tales como la agenesia renal unilateral. Además, un patrón inespecífico de GFS secundaria puede ser consecuencia de daño renal debido a una lesión previa, esto se puede observar con una serie de trastornos como la glomerulonefritis proliferativa focal, vasculitis y nefritis lúpica. Otras causas son las toxinas conocidas, (incluida la heroína, el interferón, ciclosporina, y el pamidronato), anormalidades genéticas, infecciones (incluyendo el VIH), y, en ocasiones, la enfermedad ateroembólica.^{10,11}

GSFS Primaria se considera sin etiología o idiopática y requiere de terapia inmunosupresora con glucocorticoides, ciclosporina y otros agentes citotóxicos. Por el contrario, la inmunosupresión no está indicada en GFS derivada de la reducción de masa renal o hiperfiltración, como la agenesia renal o la obesidad.^{12,13,14} El bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (inhibición de la enzima convertidora de la angiotensina [IECA] o bloqueadores de receptores de la angiotensina [BRA]) reducen la proteinuria y retrasan la progresión de las enfermedades renales y por ello pueden ser beneficiosos en la lesión GFS primaria y secundaria.^{15, 16}

GFS primaria parece responder a los glucocorticoides, así como otros agentes, sin embargo, la terapia con glucocorticoides es más prolongado que en la enfermedad de cambio mínimos que generalmente se necesita para inducir la remisión.¹⁷

Para el tratamiento de esteroide-resistente o recidivante, la ciclosporina es más comúnmente utilizada, y otros agentes, como la ciclofosfamida, micofenolato de mofetil y sirolimus, se han probado en un pequeño número de casos.¹⁸ Aunque no se ha estudiado específicamente en GSFS primaria o secundaria, los inhibidores de la ECA o los BRA reducen la proteinuria y retrasan la progresión de las enfermedades renales proteinúricas, por lo que se indica siempre en todos los pacientes con GSFS primaria con o sin terapia inmunosupresora.¹⁹ Además, los pacientes con síndrome nefrótico son a menudo hipercolesterolémicos y requieren otros tratamientos con estatinas y antioxidantes.^{20,21}

La eficacia potencial de la terapia debe ser considerada en relación con la historia natural de la enfermedad.²² Si no se trata GSFS primaria a menudo sigue un curso progresivo hasta la enfermedad renal terminal (ESRD). La tasa de remisión espontánea completa entre los pacientes con síndrome nefrótico es desconocida, pero probablemente es menos del diez por ciento.²³ La remisión espontánea es más probable que se produzca entre los pacientes con función renal normal y proteinuria no nefrótica.^{24,25} Los factores que parecen influir en la respuesta al tratamiento y / o pronóstico incluyen principalmente el grado de proteinuria, deterioro de la función renal y hallazgos histológicos. Proteinuria masiva (> 10 g / día), especialmente si no responden al tratamiento, se asocia con mal pronóstico, la mayoría progresa a enfermedad renal terminal en los cinco años.²⁶ Los pacientes con el síndrome nefrótico (proteinuria $\geq 3,0$ o $3,5$ g / día y baja concentración de albúmina plasmática) tienen tasas de supervivencia renal de cinco años de 60 a 90 por ciento, y las tasas de supervivencia renal a 10 años es de 30 a 55 por ciento.²⁷ Por el contrario, la supervivencia renal es mucho mejor en los pacientes sin síndrome nefrótico, sobre todo cuando se asocia con una función renal normal (más del 85 por ciento de supervivencia

renal a los 10 años).²⁸ Insuficiencia renal (creatinina \geq 1.3 mg/dl y TFG \leq 40 ml/min) generalmente es asociada con una peor supervivencia renal.

La presencia de fibrosis intersticial \geq 40% y atrofia tubular uniforme en el momento de la presentación predice la pobre supervivencia renal.²⁹ Aunque la asociación de otros hallazgos histológicos con el pronóstico es menos clara, los pacientes con cicatrices segmentaria en el polo tubular del glomérulo, la llamada "lesión glomerular en punta" se han considerado con más probabilidades de responder al tratamiento con esteroide o para remitir de forma espontánea (si la función renal es normal).^{30, 31}

Las recomendaciones para la terapia inicial con prednisona se basan únicamente en estudios de observación y experiencia clínica de varios autores. No existen estudios aleatorizados comparando la prednisona u otros agentes con el placebo para el tratamiento inicial de GSFS primaria.³²

La prednisona induce una remisión completa o parcial de 40 a 80 % de los pacientes con función renal conservada y si existe respuesta, tienen mejores resultados a largo plazo.³³ La dosis óptima de prednisona y la duración de la terapia son desconocidas.³⁴

Las recomendaciones de dosificación se extrapolaron de las siguientes dosis utilizadas con aparente éxito en algunos de los estudios observacionales y en ensayos de otras enfermedades renales:

1. Prednisona, 1 mg / kg / día (dosis máxima 60 a 80 mg / día)
2. Prednisona, 2 mg / kg cada dos días (dosis máxima 80 a 120 mg / día)

Se prefiere dosis única diaria para la terapia inicial en pacientes sin contraindicación ya que la falta de respuesta a la dosis a días alternos, requiere conversión a la dosis diaria y el resultado en la prolongación del curso de esteroides.^{34, 35}

El mayor indicador pronóstico del resultado es la respuesta inicial a la terapia, que se expresan en términos de grados diversos de reducción de la proteinuria.

1. Una respuesta completa es la reducción de la proteinuria a <200 a 300 mg / día.
2. Una respuesta parcial en pacientes con proteinuria rango nefrótico es una reducción de ≥ 50 por ciento, y, preferiblemente, a menos de $3,5$ g / día.
3. Una recaída es el retorno de la proteinuria $\geq 3,5$ g al día en alguien que había sido objeto de una remisión completa o parcial.

La dependencia a esteroides se refiere a la recaída durante el tratamiento o el requisito para la continuación de esteroides para mantener la remisión. La resistencia a esteroides se refiere a la reducción de poco o nada de la proteinuria después de 12 a 16 semanas de adecuado tratamiento con esteroides, o los pacientes que tienen una cierta reducción de la proteinuria con una terapia más prolongada que no reúnen los criterios de remisión parcial. Algunos investigadores también incluyen la normalización de la concentración plasmática de albúmina en la definición de la respuesta.^{36,37} Los pacientes que se someten a la remisión parcial o completa tienen muchas más posibilidades de supervivencia renal (aproximadamente el 80 frente a <50 por ciento en 10 años en pacientes que no responden y los pacientes no tratados)

La progresión de la enfermedad, ya sea por empeoramiento de la función renal o, en algunos estudios, peores parámetros histológicos, se puede producir a pesar de la remisión parcial de la proteinuria. Sin embargo, una progresión lenta puede reflejar un bajo nivel continuo de actividad de la enfermedad, la curación de una lesión previa, o daños secundarios hemodinámicos minimizado por la administración de un inhibidor de la enzima convertidora de Angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina.³⁸

Por lo general, se ofrece terapia inmunosupresora a pacientes con GSFS primaria que presentan proteinuria en rango nefrótico. La prednisona se administra generalmente por un mínimo de 12 a 16 semanas.³⁹ La eficacia de la inmunosupresión disminuye significativamente en pacientes con deterioro de la función renal con una tasa de filtración glomerular <25 a 35 mL / min por $1,73$ m². La decisión debe tener en cuenta la agudización de la insuficiencia renal (mejor respuesta con enfermedad aguda), los hallazgos en la biopsia renal (poca respuesta con la presencia de fibrosis significativa y esclerosis glomerular), y el riesgo del paciente de las consecuencias adversas relacionadas con inmunosupresión.^{40,41} Se evita el uso de inhibidores de la calcineurina en pacientes con enfermedad vascular o intersticial significativa en la biopsia renal, o un estimado de la TFG <40 mL / min por $1,73$ m² debido a la nefrotoxicidad de estas droga.⁴²

No hay indicaciones específicas para el control de la respuesta al tratamiento, pero se incluye una concentración plasmática de creatinina para la estimación de la TFG, y seguir la relación proteína /creatinina en la orina. Durante los primeros dos a tres meses de tratamiento, se evalúa una respuesta (o toxicidad) de dos a cuatro semanas de intervalo. Antes de reducción de inmunosupresión, confirmamos el nivel de proteinuria con dos colecciones de orina de 24 horas. Una vez que la terapia con medicamentos se estabiliza, hacemos un seguimiento en intervalos de uno a dos meses. Ciertas mutaciones de podocina están asociadas con la resistencia a los esteroides, la relevancia de estos hallazgos en los adultos es incierta.^{43, 44} Se sugiere que la terapia inicial de GSFS dependiente de esteroides o esteroides resistentes consiste en ciclosporina en combinación con dosis bajas de prednisona. Entre los que no responden a esta combinación, agentes adicionales han sido evaluados, incluyendo ciclofosfamida, clorambucil, tacrolimus, micofenolato, y sirolimus.^{45,46,47,48,49,50}

Los agentes alquilantes, han sido los más comúnmente utilizados en situación de corticorresistencia en la GSFS, pero conocemos sus resultados básicamente por estudios observacionales que utilizan pautas muy heterogéneas con resultados que dependen, en buena medida, en la respuesta al tratamiento previo con corticoides. Los más utilizados han sido la Ciclofosfamida y el Clorambucil. La tasa de remisiones con agentes alquilantes se sitúa en torno al 75%, mientras en los corticorresistentes no supera el 20-30%. Por lo tanto los datos sobre el uso de fármacos citotóxicos para GSFS dependiente de esteroides o esteroide-resistente en adultos se limitan a unos pocos estudios observacionales retrospectivos.^{51,52,}

La ciclofosfamida es un citostático químicamente perteneciente a las mostazas nitrogenadas. Altera los mecanismos fundamentales del crecimiento celular en cualquier fase del ciclo celular y, por su mecanismo de acción, está encuadrado en el grupo de los agentes alquilantes. Su actividad citotóxica deriva de la gran afinidad que muestra por el ADN y las proteínas, a los que adicionan sus radicales altamente reactivos, formando puentes intercatenarios e intracatenarios en la doble hélice del ADN (alquilación), impidiendo así la replicación del ADN y la transcripción del ARN. El sistema hematopoyético es muy susceptible a sus efectos y los linfocitos son particularmente sensibles a su acción, lo que explicaría su actividad inmunosupresora.⁵³

Se ha utilizado principalmente en el tratamiento de niños con recaída o dependiente de esteroides en síndrome nefrótico idiopático. En este marco, la ciclofosfamida (2 mg / kg / día durante 8 a 12 semanas) conduce a remisión completa o parcial en aproximadamente el 75 por ciento de los casos. En los casos que si respondieron (de forma completa o parcial) la tasa de remisiones con agentes alquilantes se sitúa en torno al 75%, mientras que en los corticorresistentes la respuesta no supera el 20-30%.

Por lo tanto, ciclofosfamida es considerado en pacientes que han mostrado una respuesta parcial al tratamiento con prednisona (por ejemplo, ≥ 50 por ciento de reducción en la excreción de proteínas) y que tienen fibrosis intersticial extensa y / o enfermedad vascular en la patología renal y que por lo tanto pueden estar en mayor riesgo de la nefrotoxicidad con inhibidor de calcineurina.⁵⁴ Si se utiliza, ciclofosfamida, antes de la interrupción de prednisona y es administrado por 8 a 12 semanas tiene mejores resultados y se ha observado una remisión más sostenida y conservación de la función renal.⁵⁵ La terapia más prolongada (> 12 semanas) no es beneficioso. Clorambucil, no se recomienda debido a una mayor toxicidad.⁵⁶

Un solo Ensayo clínico controlado comparó ciclofosfamida con Ciclosporina A en enfermos con SN corticorresistente con resultado claramente favorable a CsA (respuestas 59% *versus* 16%). No obstante este trabajo es de baja calidad y solo incluye 19 adultos con GSFS.⁵⁷ Otro ensayo clínico controlado comparó la asociación Clorambucil-Prednisona contra Ciclosporina A-Prednisona en enfermos con síndrome nefrótico cortico resistente, demostrando tasas de respuesta similares en la rama aleatorizada a Clorambucil-Prednisona que en la rama CsA-Prednisona.^{58, 59} En el grupo CsA hubo recidiva en el 77% de los casos. Ponticelli y cols. Mostró que los pacientes tratados por más de 16 semanas alcanzaron la remisión completa con mayor frecuencia que los pacientes tratados durante 16 semanas o menos. La remisión de la proteinuria, ya sea completa (26,7%) o parcial (20,0%), se demostró en el 46,7% de los pacientes, tratados con ciclofosfamida, en combinación con prednisona, dando lugar a remisión más sostenida y la conservación de la función renal.^{56, 60.}

MATERIAL Y MÉTODOS

El objetivo fue determinar si existe diferencia en la respuesta sobre la proteinuria en el paciente adulto con GSFS primaria que no respondió al uso de esteroide solo,

utilizando como tratamiento de segunda línea la ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo o ciclosporina A, a las 12 y 24 semanas de tratamiento.

El diseño del estudio fue retrospectivo, observacional y comparativo. El estudio fue realizado en el Hospital de Especialidades en el Centro Médico Nacional la Raza, en el servicio de Nefrología, para lo cual se realizó una búsqueda directa en los registros de todos los pacientes adultos con el diagnóstico de Glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria (GSFS) por biopsia renal satisfactoria por microscopia óptica e inmunofluorescencia durante el periodo comprendido del 1 de enero 2005 hasta 30 de junio del 2010. Se incluyeron los casos cortico resistentes, con expediente clínico completo, de 16 años o más, y que fueron tratados hasta 24 semanas con ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo o ciclosporina A. Los casos fueron divididos en 3 grupos según su tipo de tratamiento para su comparación, estos fueron: 1) pacientes tratados para inducir remisión de la proteinuria a base de esteroide + ciclofosfamida, 2) pacientes tratados con esteroide + micofenolato de mofetilo y 3) pacientes tratados con esteroide + ciclosporina A, con mínimo de 12 semanas y extendido hasta 24 semanas para su evaluación. Se registró el porcentaje de fibrosis intersticial y atrofia tubular que pudiera influir en nuestra variable dependiente, así como la presencia de hipertensión sistémica, el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de los receptores de angiotensina. Se obtuvieron datos sobre características demográficas al inicio del estudio, con datos clínicos y pruebas de laboratorio. La variable dependiente fue la respuesta al tratamiento ya sea parcial o completa o sin respuesta, interpretada como la disminución en la cantidad de proteína excretada en orina recolectada en 24 horas durante al menos 12 semanas de tratamiento de inducción a la remisión. Se dividió en a) Respuesta parcial: Proteinuria entre 0.21-3.5g/día en adultos o reducción del 50% o menos según la

proteinuria basal, b) Remisión completa: Proteinuria \leq 0.2 g/día en adultos, y c) Sin respuesta: Proteinuria igual o sin reducción del 50 % al basal. Para ello se registró la depuración de creatinina en orina de 24 horas con albuminuria basal, creatinina y albumina sérica a los 3 y 6 meses de tratamiento. El análisis estadístico fue realizado utilizando el programa SPSS v. 19. Para variables continuas se utilizó una prueba no paramétrica *Kruskal-Wallis*, y *U de Mann Whitney* para diferencias en dos grupos. Las variables nominales fueron evaluadas con la prueba de *chi (X²) cuadrada*, el nivel de significación se fijó en $<0,05$.

MATERIAL Y MÉTODOS

El objetivo fue determinar si existe diferencia en la respuesta sobre la proteinuria en el paciente adulto con GSFS primaria que no respondió al uso de esteroide solo, utilizando como tratamiento de segunda línea la ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo o ciclosporina A, a las 12 y 24 semanas de tratamiento.

El diseño del estudio fue retrospectivo, observacional y comparativo. El estudio fue realizado en el Hospital de Especialidades en el Centro Médico Nacional la Raza, en el servicio de Nefrología, para lo cual se realizó una búsqueda directa en los registros de todos los pacientes adultos con el diagnóstico de Glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria (GSFS) por biopsia renal satisfactoria por microscopia óptica e inmunofluorescencia durante el periodo comprendido del 1 de enero 2005 hasta 30 de junio del 2010. Se incluyeron los casos cortico resistentes, con expediente clínico completo, de 16 años o más, y que fueron tratados hasta 24 semanas con ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo o ciclosporina A. Los casos fueron divididos en 3 grupos según su tipo de tratamiento para su comparación, estos fueron: 1) pacientes tratados para inducir remisión de la proteinuria a base de esteroide + ciclofosfamida, 2) pacientes tratados con esteroide + micofenolato de mofetilo y 3) pacientes tratados con esteroide + ciclosporina A, con mínimo de 12 semanas y extendido hasta 24 semanas para su evaluación. Se registró el porcentaje de fibrosis intersticial y atrofia tubular que pudiera influir en nuestra variable dependiente, así como la presencia de hipertensión sistémica, el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de los receptores de angiotensina. Se obtuvieron datos sobre características demográficas al inicio del estudio, con datos clínicos y pruebas de laboratorio. La variable dependiente fue la respuesta al tratamiento ya sea parcial o completa o sin respuesta, interpretada como la disminución en la

cantidad de proteína excretada en orina recolectada en 24 horas durante al menos 12 semanas de tratamiento de inducción a la remisión. Se dividió en a) Respuesta parcial: Proteinuria entre 0.21-3.5g/día en adultos o reducción del 50% o menos según la proteinuria basal, b) Remisión completa: Proteinuria \leq 0.2 g/día en adultos, y c) Sin respuesta: Proteinuria igual o sin reducción del 50 % al basal. Para ello se registró la depuración de creatinina en orina de 24 horas con albuminuria basal, creatinina y albumina sérica a los 3 y 6 meses de tratamiento. El análisis estadístico fue realizado utilizando el programa SPSS v. 19. Para variables continuas se utilizó una prueba no paramétrica *Kruskal-Wallis*, y *U de Mann Whitney* para diferencias en dos grupos. Las variables nominales fueron evaluadas con la prueba de *chi (X²) cuadrada*, el nivel de significación se fijó en $<0,05$.

RESULTADOS

De un total de 58 pacientes, 28 fueron hombres (48.3%) y 30 fueron mujeres (51.7%) con una media de edad 33.3 ± 13.7 años.

El tiempo desde el diagnóstico de la (GSFS) fue de 3.1 ± 2.05 años. ^{Tabla 1}

Característica	n=58
Sexo masculino	28 (48.3)
Sexo femenino	30 (51.7)
Edad, años	33.3 ± 13.7
Tiempo del diagnóstico en años	3.1 ± 2.05
Fibrosis en biopsia renal, %	25.6 ± 19
Atrofia tubular en biopsia renal, %	19.3 ± 11.8
Hipertensión	32 (55.2)
ARA II	48 (82.8)
Estatinas	56 (96.6)
Diuréticos	55 (98.4)

Los datos se presentan en número de casos (%), media y desviación típica.

En cuanto al perfil bioquímico se encontró que la media de hemoglobina fue de 13.7 ± 2.2 , leucocitos 7.9 ± 2.9 , Colesterol 246 ± 85 , triglicéridos 239 ± 114 , la depuración de creatinina basal en orina de 24 horas fue 89.7 ± 48.8 , Albuminuria basal en orina de 24 horas 6.3 ± 3.7 con una creatinina basal 1.3 ± 0.6 y albumina de 3.5 ± 0.9 . ^{Tabla 2.}

Característica	n=58
Hemoglobina (g/dL)	13.7 ± 2.2
leucocitos (K/ μ L)	7.9 ± 2.9
Colesterol Total (mg/dL)	246 ± 85
Triglicéridos(mg/dL)	239 ± 114
Albúmina (mg/dL)	3.5 ± 0.9
Dep. Creat. basal (ml/min)	89.7 ± 48.8
Creatinina basal (mg/dL)	1.3 ± 0.69
Albuminuria basal 24 horas (g(L)	6.3 ± 3.7

Los datos se presentan en número (%) ó promedio \pm desviación típica.

En las características de los diferentes grupos de tratamiento no hubo diferencia en las medias respecto a la edad, genero, tiempo de diagnostico, fibrosis y atrofia tubular así como en parámetros bioquímicos, excepto en la albumina sérica y albuminuria a las 12 semanas con un valor de P=031 y P=013 respectivamente. El mayor porcentaje de respuesta para reducir la albuminuria hasta rangos de remisión fue mayor en el grupo de ciclofosfamida y ciclosporina comparado con micofenolato, tanto a las 12 y 24 semanas de tratamiento. ^{Tabla 3.}

Tabla 3. Características de los diferentes grupos de tratamiento, según la respuesta sobre la proteinuria.

Característica	Grupo No.1 Ciclofosfamida n=24	Grupo No.2 Micofenolato de mofetilo n=18	Grupo No.3 Ciclosporina A n=16	P
Edad, años	37 ± 14	31 ± 14	30.3 ± 13	0.402
Hombres	12 (50)	8(44.4)	8 (50)	
Mujeres	12 (50)	10(55.5)	8 (50)	
Tiempo del diagnóstico, años	3.47 ± 1.8	2.78 ± 2.4	3.08 ± 2.54	
Fibrosis intersticial, %	23 ± 16	32 ± 24	24 ± 17	
Atrofia tubular, %	21 ± 24	19 ± 11	18 ± 12	
Colesterol Total (mg/dL)	260 ± 82	227 ± 55	249 ± 115	
Triglicéridos(mg/dL)	251 ± 140	250± 95	211 ± 93	
Albumina (mg/dL)	3.8 ± 0.8	3.2 ± 1.0	3.6 ± 0.8	0.031 *
Dep. Creat. basal (ml/min)	76.85 ± 38.1	93.9 ± 57.3	104 ± 50.9	
Dep. Creat. 12 sem (ml/min)	78.3 ± 36.5	83.2 ± 29.4	93.7 ± 31.3	
Dep. Creat. 24 sem (ml/min)	73.1 ± 29.9	74.3 ± 36.8	83.9 ± 29.4	
Albuminuria basal 24 horas (g/L)	6.31±4.43	7.13±3.87	5.43±2.24	
Albuminuria 12 semanas (g/L)	3.59±6.03	5.45±3.83	4.52±4.07	0.013 *
Albuminuria 24 semanas (g/L)	3.67±5.5	4.93±2.64	3.34±2.57	0.090
Creatinina basal (mg/dL)	1.47±0.80	1.25±0.64	1.19±0.59	
Creatinina 12 semanas (mg/dL)	1.33±0.72	1.26±0.69	1.05±0.26	
Creatinina 24 semanas (mg/dL)	1.40±0.67	1.82±1.94	1.15±0.32	
Remisión parcial 3 meses, %	11/24 (45.8)	7/18 (38.8)	7/16 (43.7)	
Remisión parcial 6 meses, %	10/24(41.6)	6/18 (33.3)	9/16(56.2)	
Remisión completa 3 meses, %	3/24 (12.5)	1/18 (5.5)	1/16 (6.2)	
Remisión completa 6 meses, %	5/24 (20.8)	0/18 (0.0)	1/16(6.2)	

Los datos se presentan en número (%) ó media ±desviación típica. *Valor de p <0.05, prueba no paramétrica Kruskal-Wallis.

Al realizar en análisis entre grupos se encontró una diferencia significativa con valor de $P=.005$ en el valor de albuminuria a las 12 semanas y en albumina sérica $P= 0.009$ en el grupo de CFA Vs MMF.

Prueba de Mann-Whitney

Rangos

Grupo de Tratamiento		N	Rango promedio	Suma de rangos
3 meses	1	24	16.85	404.50
	2	18	27.69	498.50
	Total	42		
Albúmina sérica	1	24	25.75	618.00
	2	18	15.83	285.00
	Total	42		

Estadísticos de contraste^a

	3 meses	Albúmina sérica
U de Mann-Whitney	104.500	114.000
W de Wilcoxon	404.500	285.000
Z	-2.834	-2.598
Sig. asintót. (bilateral)	.005	.009

a. Variable de agrupación: Grupo de Tratamiento

DISCUSIÓN

La Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GSFS) primaria se considera sin etiología o idiopática y requiere de terapia inmunosupresora con glucocorticoides, ciclosporina y otros agentes citotóxicos debido a la poca remisión espontánea y evolución acelerada hacia la enfermedad renal crónica terminal (ESRD).^{1, 2, 3,4} En nuestra población debido a la concentración de casos que son referidos del centro y sur del país a esta unidad hospitalaria, la presencia de GSFS en una revisión de 1109 biopsias, fue del 28% de los casos.^{5 28} Insuficiencia renal (creatinina >1.3 mg/dl y TFG < 40 ml/min) presencia de fibrosis intersticial > 40% y atrofia tubular uniforme en el momento de la presentación predice la pobre supervivencia renal.²⁹ El mayor indicador pronóstico del resultado es la respuesta inicial a la terapia, que se expresan en términos de diversos grados de reducción de la proteinuria.^{36,37} Los pacientes que se someten a la remisión parcial o completa tienen muchas más posibilidades de supervivencia renal (80 % frente a <50 % a los 10 años en pacientes que no responden y los pacientes no tratados)

El presente estudio demostró diferencia estadística en la respuesta del tratamiento sobre la proteinuria a las 12 semanas de tratamiento ($P=0.013$) y en la cifra de albumina sérica ($P=0.031$), al hacer diferencia entre grupos se encontró que la respuesta sobre la proteinuria a las 12 semanas, en el grupo de CFA comparada con el grupo de MMF, hubo una diferencia significativa $P=.005$, no así con el grupo de CsA comparada con CFA, con una $P=0.066$, y de MMF vs CFA $P= 0.403$, esto a su vez, explicado por el número pequeño de casos. Respecto a la cifra de albumina sérica hubo una diferencia estadísticamente significativa en el grupo de CFA vs MMF con una $P=0.009$. Esto significa que el grupo de CFA tiene mejores niveles de albumina sérica comparada con el grupo de tratamiento con MMF al realizar la medición a las 24 semanas de

tratamiento. Esto contrasta lo reportado en una tesis previa realizada en la misma sede, que concluye una mejoría en la cifra de albumina en pacientes corticorresistentes tratados con micofenolato de mofetilo, sin embargo esto no fue comparado con otros inmunosupresores, al final del tratamiento. No hubo diferencia significativa al comparar grupo de CFA vs CsA, y CsA Vs MMF.

El estudio de Martinelli, *et al*, comparó Ciclofosfamida con esteroide solo en enfermos adultos con GSFs corticorresistente (con resultado claramente favorable para CFA (respuestas 26.7% *versus* 20%), sin embargo no fue comparado con otros inmunosupresores, como en el nuestro, pero el porcentaje encontrado en respuesta parcial y completa fue muy semejante tanto 41 y 20% respectivamente a los 6 meses de tratamiento,⁵⁷ Un solo Ensayo clínico controlado comparó Ciclofosfamida con Ciclosporina A en enfermos con SN corticorresistente con resultado claramente favorable a CsA (respuestas 59% *versus* 16%), en este estudio el porcentaje de respuesta a los 3 y 6 meses de tratamiento fue 41% y 20% para el grupo de ciclofosfamida *versus* 56.2% y 6.2 % para el grupo de ciclosporina, sin embargo se alcanza más número de casos en remisión parcial y completa con el grupo de CFA vs CsA. Es decir que los casos que responden parcialmente a las 12 semanas de tratamiento con CFA el 90% se mantiene hasta las 24 semanas de tratamiento y aumentan los casos de remisión completa si extendemos la terapia a 24 semanas. Sin embargo sucede lo contrario con el grupo tratado con CsA, esta última logra remisión parcial mínimamente prolongando la terapia a 24 semanas, pero no cambia respecto a respuesta completa, por lo que no debería prolongarse la terapia con CsA con el objetivo de lograr una RC.^{58,59}

Cabe mencionar que no hubo diferencia significativa en el porcentaje respecto a la atrofia tubular y la fibrosis intersticial reportada en las biopsias renales, que pudo influir en el resultado del estudio, así como el uso combinado de IECAs y ARA, tampoco hubo

cambios en la depuración de creatinina ni en los niveles de lípidos significativa al final del tratamiento. Sin embargo la depuración de creatinina en orina de 24 horas medida y registrada como basal, a los 3 y 6 meses de tratamiento muestra en los tres grupos un descenso que va del 5 al 10%, dato que puede ser debido al sesgo de medición y recolección de orina, pero por otra parte pudiera explicar la acelerada progresión a la enfermedad renal crónica a pesar de disminuir significativamente la albuminuria. La Hipertensión sistémica se encontró en el 55% de los casos, distribuidos en los tres grupos sin encontrar diferencia significativa.

CONCLUSIONES

El presente estudio demostró que los casos con diagnóstico de glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria en paciente adulto con síndrome nefrótico corticorresistente tratados posteriormente en combinación esteroide + inmunosupresor como ciclofosfamida, ciclosporina o micofenolato de mofetilo, no supera más del 50% de remisión parcial o completa sobre la proteinuria en orina de 24 horas para los tres grupos de tratamiento. Sin embargo existen datos interesantes con valor significativo que deberían influir en la toma de decisión respecto a la terapia inmunosupresora para inducir remisión de la proteinuria y por lo tanto disminuir la progresión a enfermedad renal crónica terminal.

Ciclofosfamida intravenosa mensual a dosis 500 mg/m^2 SC, reduce de forma similar la proteinuria en pacientes con GSFS comparada con CsA oral a dosis de 1-3 mg/kg/día a las 12 semanas de tratamiento, ambas mejoran la cifra de albumina sérica. Pero el prolongar el tratamiento a 6 meses con ciclofosfamida utilizada en este estudio intravenosa y mensual, alcanza mayor porcentaje de casos con remisión completa. Lo contrario ocurre con casos de GSFS y tratados con ciclosporina oral, donde el mayor porcentaje de remisión parcial y completa ocurre a las 12 semanas y prolongar el tratamiento a 6 meses no logra mayor porcentaje de casos a remisión completa.

Los casos tratados con micofenolato de mofetilo a dosis de 2 g/día, durante 12 semanas, reporta menor porcentaje en respuesta parcial sin lograr remisión completa y no mejora los niveles de albumina sérica comparado con CFA y CsA.

BIBLIOGRAFIA

1. Bahiense-Oliveira, M, Saldanha, LB, Andrade, Mota, EL, et al. Primary glomerular diseases in Brazil (1979-1999): is the frequency of focal and segmental glomerulosclerosis increasing? *Clin Nephrol* 2004; 61:90.
2. Haas, M, Meehan, SM, Karrison, TG, Spargo, BH. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: A comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis* 1997; 30:621.
3. Kitiyakara, C, Eggers, P, Kopp, JB. Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:815.
4. Braden, GL, Mulhern, JG, O'Shea, MH, et al. Changing incidence of glomerular diseases in adults. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:878.
5. Cuamba N, Isai T. Tesis de Posgrado UNAM Enfermedades Renales diagnosticadas por Biopsia en Centro Médico Nacional. Núm. 1173 México D.F.1994.
6. D'Agati, V. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003; 23:117
7. D'Agati, V. The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1994; 46:1223.
8. Korbet, SM. Primary focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1333.
9. Meyrier, A. Nephrotic focal segmental glomerulosclerosis in 2004: an update. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:2437.
10. Praga, M, Morales, E, Herrero, JC, et al. Absence of hypoalbuminemia despite massive proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:52.
11. Rennke, HG, Klein, PS. Pathogenesis and significance of nonprimary focal and segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1989; 13:443.
12. Meyrier, A. Mechanisms of Disease: focal segmental glomerulosclerosis. Review. *Nat. Clin. Pract Nephrol.* . 2005. Nov. 1 (1) FALTAN LAS PAGINAS
13. Deegens, JK, Assmann, KJ, Steenbergen, EJ, et al. Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis: a favourable prognosis in untreated patients? *Neth J Med* 2005; 63:393.

14. Korbet, SM, Schwartz, MM, Lewis, EJ. Primary focal segmental glomerulosclerosis: Clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis* 1994; 23:773.
15. Ding, G, Reddy, K, Kapasi, AA, et al. Angiotensin II induces apoptosis in rat glomerular epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283:F173.
16. Praga, M, Borstein, B, Andres, A, et al. Nephrotic proteinuria without hypoalbuminemia: Clinical characteristics and response to angiotensin-converting enzyme inhibition. *Am J Kidney Dis* 1991; 17:330.
17. Korbet, SM. Angiotensin antagonists and steroids in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003; 23:219.
18. Stirling, CM, Mathieson, P, Boulton-Jones, JM, et al. Treatment and outcome of adult patients with primary focal segmental glomerulosclerosis in five UK renal units. *QJM* 2005; 98:443.
19. Praga, M, Hernandez, E, Montoyo, C, et al. Long-term beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with nephrotic proteinuria. *Am J Kidney Dis* 1992; 20:240.
20. Gentile, MG, Fellin, G, Cofano, F, et al. Treatment of proteinuric patients with vegetarian soy diet and fish oil. *Clin Nephrol* 1993; 40:315.
21. Valeri, A, Gelfand, J, Blum, C, Appel, GB. Treatment of the hyperlipidemia of the nephrotic syndrome: A controlled trial. *Am J Kidney Dis* 1986; 8:388.
22. Wehrmann, M, Bohle, A, Held, H, et al. Long-term prognosis of focal sclerosing glomerulonephritis. An analysis of 250 cases with particular regard to tubulointerstitial changes. *Clin Nephrol* 1990; 33:115.
23. Cattran, DC, Rao, P. Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:72.
24. Abrantes, MM, Cardoso, LS, Lima, EM, et al. Clinical course of 110 children and adolescents with primary focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:482.
25. Troyanov, S, Wall, CA, Miller, JA, et al. Focal and segmental glomerulosclerosis: Definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1061.
26. Chitalia, VC, Wells, JE, Robson, RA, et al. Predicting renal survival in primary focal glomerulosclerosis from the time of presentation. *Kidney Int* 1999; 56:2236.

27. Velosa, JA, Holley, KE, Torres, VE, Offord, KP. Significance of proteinuria on the outcome of renal function in patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Mayo Clin Proc* 1983; 58:568.
28. Burton, C, Harris, KPG. The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996; 27:765.
29. Nath, KD. Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage. *Am J Kidney Dis* 1992; 20:1.
30. Chun, MJ, Korbet, SM, Schwartz, MM, Lewis, EJ. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: Presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2169.
31. Beaman, M, Howie, AJ, Hardwicke, J, et al. The glomerular tip lesion: a steroid responsive nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1987; 27:217.
32. Matalon, A, Valeri, A, Appel, GB. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2000; 20:309.
33. Banfi, G, Moriggi, M, Sabadini, E, et al. The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. A collaborative retrospective study. *Clin Nephrol* 1991; 36:53.
34. Pokhariyal, S, Gulati, S, Prasad, N, et al. Duration of optimal therapy for idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *J Nephrol* 2003; 16:691.
35. Ponticelli, C, Villa, M, Banfi, G, et al. Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis? *Am J Kidney Dis* 1999; 34:618.
36. Tse, KC, Lam, MF, Yip, PS, Li, FK. Idiopathic change nephrotic syndrome in older adults: steroid responsiveness and pattern of relapses. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:1316.
37. Crook, ED, Habeeb, D, Gowdy, O, et al. Effects of steroids in focal segmental glomerulosclerosis in a predominantly African-American population. *Am J Med Sci* 2005; 330:19.
38. Stiles, KP, Abbott, KC, Welch, PG, Yuan, CM. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor and steroid therapy on proteinuria in FSGS: a retrospective study in a single clinic. *Clin Nephrol* 2001; 56:89.
39. Korbet, SM. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2002; 62:2301.
40. Ponticelli C & Passerini P Other immunosuppressive agents for focal segmental glomerulosclerosis. *Seminars in Nephrology*, 2003; 23: 242-248.

41. Rydel, JJ, Korbet, SM, Borok, RZ, Schwartz, MM. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: Presentation, course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis* 1995; 25:534.
42. Cattran, DC, Appel, GB, Hebert, LA, et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int* 1999; 56:2220.
43. He, N, Zahirieh, A, Mei, Y, et al. Recessive NPHS2 (Podocin) mutations are rare in adult-onset idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:31.
44. Ruf, RG, Lichtenberger, A, Karle, SM, et al. Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:722.
45. Burgess, E. Management of focal segmental glomerulosclerosis: Evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl* 1999; 70:S26.
46. Duncan, N, Dhaygude, A, Owen, J, et al. Treatment of focal and segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus monotherapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:3062.
47. Choi, MJ, Eustace, JA, Gimenez, LF, et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2002; 61:1098.
48. Cattran, DC, Wang, MM, Appel, G, et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 2004; 62:405.
49. Cho, M, Hurley, JK, Kopp, JB. Sirolimus for focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:775A.
50. Cho, ME, Hurley, JK, Kopp, JB. Sirolimus therapy of focal segmental glomerulosclerosis is associated with nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 2007; 49:310.
51. Schulman, SL, Kaiser, BA, Polinsky, MS, et al. Predicting the response to cytotoxic therapy for childhood nephrotic syndrome: Superiority of response to corticosteroid therapy over histopathologic patterns. *J Pediatr* 1988; 113:996.
52. Heering, P, Braun, N, Mullejans, R, Ivens, K. Cyclosporine A and chlorambucil in the treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:10.
53. Chemotherapy of Neoplastic Diseases. Chapter 51. Antineoplastic agents. En: Brunton LL, ed. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics (11.^a ed.), EE. UU.: The McGraw-Hill Companies, Inc. 2005.

54. Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: comparison of eight week with 12 week course. Report of Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. Arch Dis Child 1987; 62:1102.
55. Siegel, NJ, Gaudio, KM, Krassner, LS, et al. Steroid-dependent nephrotic syndrome in children: Histopathology and relapses after cyclophosphamide treatment. Kidney Int 1981; 19:454.
56. Martinelli R, Pereira, O.M, Silva, A.S. Okumura et al. Cyclophosphamide in the treatment of FSGS. Braz J Med Biol Res 37(9) 2004 37: 1365-1372.
57. Meyrier, A, Noel, LH, Auriche, P, et al. Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Kidney Int 1994; 45:1446.
58. Lieberman, KV, Tejani, A, for the New York-New Jersey Pediatric Nephrology Study Group. A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in children. J Am Soc Nephrol 1996; 7:56.
59. Ponticelli, C, Rizzoni, G, Edefonti, A, et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. Kidney Int 1993; 43:1377.
60. Li, X, Li, H, Ye, H, et al. Tacrolimus therapy in adults with steroid- and cyclophosphamide-resistant nephrotic syndrome and normal or mildly reduced GFR. Am J Kidney Dis 2009; 54:51.