



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

Síndrome Nefrótico Corticorresistente Ciclosporino-
Tacrolimus Resistente: Tratamiento con
Prednisona-Mofetil Micofenolato-Inhibidores de
Enzima Convertidora de Angiotensina-Antagonista
de Receptores de Angiotensina.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

Dra. María Perla Oropeza Martínez

TUTOR DE TESIS
DR. SAUL VALVERDE ROSAS



MÉXICO, D.F. FEBRERO 2014





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

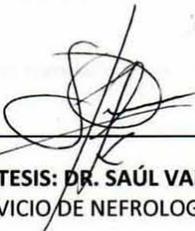
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**SINDROME NEFRÓTICO CORTICORRESISTENTE CICLOSPORINO-TACROLIMUS RESISTENTE:
TRATAMIENTO CON PREDNISONA-MOFETIL MICOFENOLATO-INHIBIDORES DE ENZIMA
CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA-ANTAGONISTA DE RECEPTORES DE ANGIOTENSINA.**

DRA. REBECA GÓMEZCHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"



ASESOR DE TESIS: DR. SAÚL VALVERDE ROSAS
JEFE DE SERVICIO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA



COASESOR DE TESIS: DR. LUIS VELÁZQUEZ JONES
JEFE DE DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Dedicatoria

A mis PADRES, quienes han sido mis guías e instructores de mi camino, seguirme en mis sueños, por estar a mi lado en cada momento, llenarme de amor, brindarme su apoyo incondicional en cada momento y por inculcarme los valores de amor, perseverancia y responsabilidad. Los quiero.

A mis ABUELOS, por ser mis ángeles de la guarda que me han cuidado desde pequeña hasta la fecha y sé que están orgullosos de su nieta.

A mi HERMANO, por ser mi compañero de vida, amigo y confidente.

A RAÚL, por ser parte de mi formación, pareja y gran apoyo para lograr mi sueño de vida.

Índice de tablas

Tabla 1 Información general de los pacientes de la cohorte estudiada.	23
Tabla 2 Resultado de exámenes bioquímicos de la evaluación inicial de los pacientes.	24
Tabla 3 Niveles mensuales de colesterol con sus respectivas mediadas de resumen previo y posterior al inicio de Micofenolato.	26
Tabla 4 Niveles mensuales de Triglicéridos con sus respectivas mediadas de resumen.	27
Tabla 5 Niveles de Tasa de Filtración glomerular previos y posteriores al inicio de la intervención.....	28

Índice de gráficos

Grafico 1 Grafico de cajas y brazos de niveles de proteinuria antes y después del inicio del Micofenolato (línea punteada corresponde al inicio de la administración de Micofenolato).	25
Grafico 2 Grafico de cajas y brazos de niveles mensuales de Colesterol de todos los pacientes seguidos dentro de la cohorte.	26
Grafico 3 Comparación entre tasa de Filtración Glomerular y Proteinuria antes y después del inicio de Micofenolato. La línea punteada corresponde al inicio de la intervención.	29

Contenido

ANTECEDENTES.....	6
MARCO TEÓRICO	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
JUSTIFICACIÓN	15
OBJETIVOS	15
MATERIAL Y MÉTODOS:.....	16
DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	19
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	22
RESULTADOS.....	23
DISCUSION	27
CONCLUSIONES.....	33
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	34
CONSIDERACIONES ETICAS.....	34
CRONOGRAMA	35
REFERENCIAS	36
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	42

SINDROME NEFROTICO CORTICORRESISTENTE Y CICLOSPORINA-TACROLIMUS RESISTENTE: TRATAMIENTO CON PREDNISONA-MOFETIL MICOFENOLATO-IECA-ARA

ANTECEDENTES

El síndrome nefrótico es una condición en la cual ocurre pérdida de proteínas a través de la membrana glomerular lo cual conduce a hipoproteinemia y desarrollo de edema generalizado (anasarca). La mayoría de los niños afectados con síndrome nefrótico idiopático (SNI) presentan al estudio de biopsia renal lesiones glomerulares mínimas y responden habitualmente al tratamiento con corticosteroides. Sin embargo una proporción aproximada de 5% de los niños presentan síndrome nefrótico corticorresistente (SNCR). (1), cuya cuasa subyacente no se conoce (2,3). Sin embargo, los avances en genética molecular de las enfermedades glomerulares han mostrado defectos genéticos que afectan a la diferenciación y función podocitaria hasta en un cuarto de todos los casos pediátricos de SNCR en muchas partes del mundo (4-6).

Las mutaciones de los siguientes genes son la causa más común de SNCR hereditarios:

- NPHS1 codifica nefrina, componente del diafragma de hendidura del podocito.
- NPHS2 codifica podocina, componente del diafragma de hendidura del podocito.
- WT1 codifica la transcripción proteína supresora de tumores, que está implicado en el desarrollo de las gónadas y riñón

Otras formas menos comunes genéticos de SRNS se deben a mutaciones del gen LAMB2 (codifica la lamina beta 2), gen PLCE1 (codifica la fosfolipasa C épsilon), y Trp6 (7) (codifica receptor de potencial transitorio de canal iónico 6). En un estudio alemán que incluyó 82 familias con SRNS, con 91 pacientes totales, entre ellos 26 niños menores de tres meses de edad, la mutación genética se encontró en el 52 por ciento de las familias e incluyó las siguientes mutaciones en los genes, NPHS1 (n = 11), NPHS2 (n = 17), WT1 (n = 11), LAMB2 (n = 1), y TRPC6 (n = 3) (4). En un segundo estudio de 110 pacientes españoles con SRNS,

se encontraron mutaciones genéticas en dos tercios de los 24 casos familiares y el 25 por ciento de los 86 casos esporádicos (6).

La probabilidad de causa monogénica del SRNS, si bien es cierto, es mayor en el primer año de vida; se han observado mutaciones de NPHS2 con mayor frecuencia en pacientes de mayor edad.

Los hallazgos histológicos consistentes con mutaciones genéticas específicas pueden ayudar a guiar a las pruebas genéticas. Sin embargo, la mayoría de las causas genéticas de SNCR tienen características histológicas que no se pueden distinguir de la enfermedad no genética, glomeruloesclerosis focal y segmentaria principalmente (6). Como resultado, una biopsia renal por lo general no permite distinguir entre formas genéticas y no genéticas de SNCR. Las pruebas genéticas se recomienda en los niños que pueden tener una etiología genética debido a la superposición histológica y la diferencia en las decisiones terapéuticas entre las causas de enfermedades genéticas y no genéticas del SNCR.

A partir del 2011, no se han identificado defectos genéticos subyacentes en aproximadamente 50 a 60 por ciento de los pacientes pediátricos con SNCR en Europa y el Oriente Medio (4). La prevalencia de las formas no genéticas de SNCR en pacientes en Norteamérica, la cual es una población más heterogénea es desconocida. En pacientes en los que se desconoce la causa subyacente, es posible que las mutaciones en genes aun no identificados sean los responsables.

La mayoría de estos pacientes muestran en la biopsia renal lesiones glomerulares de esclerosis segmentaria y focal (GESF); en algunos casos las lesiones de esclerosis segmentaria muestran depósitos segmentarios y focales de IgM y C3. Dada su característica focal, en la biopsia renal de algunos pacientes, sobre todo si contiene pocos glomérulos corticales, puede no observarse la presencia de esta lesión.

La GESF casi siempre progresa a esclerosis glomerular difusa, a pesar de diversos tratamientos disponibles. La progresión a insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) es la

evolución más frecuente, siendo el diagnóstico etiológico en 10% de los casos pediátricos que presentan IRCT.(8) La mayoría de los niños con GESF no responden al tratamiento con corticosteroides o presentan dependencia a la administración de dosis altas del medicamento lo cual incrementa y agrava sus efectos colaterales. Sin embargo, debido a que los corticosteroides pueden en algunos casos inducir la remisión de la proteinuria y en otros reducir el grado de la misma, (9) continúan siendo los medicamentos que deben ser utilizados en cualquier esquema de tratamiento de estos niños.

En los pacientes en quienes la enfermedad original fue SNCR con GESF comprobada por biopsia renal, la enfermedad recurre en 30 a 40% de los pacientes que reciben su primer trasplante renal. A su vez, la GESF es la principal causa de pérdida del injerto dentro de las enfermedades renales que recurren en el riñón trasplantado. (8)

Los objetivos de la terapia para SNCR son para lograr la remisión completa de la proteinuria, reduciendo de este modo las complicaciones asociadas al síndrome nefrótico y la preservación de la función renal. Sin embargo, no hay ninguna terapia actualmente para SNCR que cumpla consistentemente estos dos objetivos. Las opciones terapéuticas incluyen el tratamiento inmunosupresor, que se centra en la inducción de la remisión completa. En algunos casos, sólo hay una remisión parcial con una reducción de la proteinuria. Formas genéticas del SRNS son especialmente resistentes al tratamiento inmunosupresor.

El fundamento para indicar tratamiento del SNI con GESF con drogas citotóxicas se basa en el postulado que la lesión glomerular y la proteinuria subsiguiente se debe a factores inmunológicos, principalmente la secreción de una linfocina por los linfocitos T. (9a). Recientemente se ha descrito que hasta dos terceras partes de estos pacientes tienen niveles elevados circulantes en sangre del receptor soluble de uroquinasa (suPAR); lo anterior no se observa en otras glomerulopatías. (9b) La ciclofosfamida y el clorambucil han sido utilizados en el tratamiento del SNI con GESF desde la década de 1950. Se ha utilizado asimismo la mostaza nitrogenada (10). La principal indicación de los agentes citotóxicos es en el tratamiento de los pacientes con SNI de recaídas frecuentes o

corticodependientes;(9) sin embargo, a pesar que se han publicando informes del probable efecto favorable del tratamiento con ciclofosfamida en pacientes con SNCR, (11) **no hay** datos que muestren un efecto beneficioso de los agentes de alquilación en los niños con SNCR. Remisión parcial o completa se han reportado en el 20 por ciento de los casos después de un curso de [ciclofosfamida](#), pero esto es similar a la tasa de remisión de los pacientes no tratados o los que continúan recibiendo tratamiento con esteroides solos. (12-16). Esto se puso de manifiesto en un estudio aleatorizado publicado por el *Internacional Study of Kidney Disease in Children* (ISKDC) que compararon [la ciclofosfamida](#) a dosis de 2.5 mg/kg/día por 90 días más [prednisona](#) versus prednisona sola en 60 pacientes con SNCR y glomeruloesclerosis segmentaria focal (GSF) (14). La misma proporción de niños en ambos grupos fue la remisión a los seis meses. No mostrando la utilidad del tratamiento.

Después de las primeras publicaciones en adultos (17) y niños (18-20) sobre la utilidad de la ciclosporina en el SNI, actualmente se considera el medicamento de primera elección en niños con SNCR incluyendo la GESF. (21,22) El tratamiento con ciclosporina en niños con SNCR se basó inicialmente en el supuesto que la ciclosporina podría inhibir la “citocina responsable”, específicamente interleucina-2 y gamma-interferón.

A este respecto se ha observado que la eficacia de la ciclosporina depende más de la respuesta previa a los corticosteroides que de la histología renal. Así, en los pacientes con SNI corticosensible se han observado proporciones de remisión completa, parcial y resistencia de 73%, 7% y 20%, respectivamente; en los pacientes con SNCR las proporciones son 29%, 22% y 49%, respectivamente. (17) Niaudet y colaboradores (20) demostraron en niños la mayor efectividad del tratamiento combinado de ciclosporina y corticosteroides.

Por otro lado, se ha observado que la ciclosporina ejerce un efecto antiproteinúrico en enfermedades renales que no tienen etiopatogenia inmunológica como es el caso de pacientes con diabetes mellitus y síndrome de Alport.(9) Por lo anterior, se ha propuesto y demostrado que la ciclosporina posee propiedades farmacológicas que interfieren con la

permeabilidad glomerular a la albúmina,(23) independientemente de su efecto hemodinámico de vasoconstricción renal.(24)

Por las consideraciones anteriores existe consenso que el tratamiento combinado de corticosteroides y ciclosporina tiene un papel definido dentro de los pocos tratamientos disponibles para los pacientes con SNCR y con GESF. En un meta-análisis reciente publicada por Hodson y colaboradores sobre las intervenciones en niños con SNCR, se comparó el tratamiento con ciclosporina y diversos medicamentos alternativos o sin tratamiento, se realizó un análisis de tres ensayos (n=49 pacientes) demostró que la administración de ciclosporina en comparación con placebo o ningún tratamiento aumentó el número de niños que lograron remisión completa (RR 7,66, IC del 95%: 1,06 - 55.34) (16) Además, al comparar con el tratamiento con ciclofosfamida endovenosa se observó RR de 3.40, demostrando la superioridad del tratamiento con ciclosporina. Finalmente al comparar con el tratamiento con tacrolimus se observó RR de 0.86, lo cual significa un efecto semejante pero a favor de ciclosporina. Los estudios observacionales también informan de un beneficio de la ciclosporina en combinación con la terapia con esteroides.

En aquellos pacientes que responden a la terapia con ciclosporina, hay una alta tasa de recaída después de la retirada de ciclosporina. Esto da como resultado la administración prolongada de ciclosporina (25), lo que aumenta el riesgo de nefrotoxicidad. En los pacientes que requieren terapia de ciclosporina continuo para mantener la remisión, la concentración de creatinina plasmática debe controlarse regularmente y biopsias seriadas se deben realizar para detectar la nefrotoxicidad. Se han observado signos histológicos de nefrotoxicidad de ciclosporina sin evidencia clínica de deterioro de la función renal, que habitualmente se realiza biopsia renal en pacientes asintomáticos después de 18 meses de tratamiento (26,27).

Con respecto al uso de Tacrolimus, hay datos limitados que sugieren que el efecto beneficioso de [tacrolimus](#) es similar a la de [la ciclosporina](#) (28-33). En ensayos clínicos pequeños en donde compara tacrolimus versus la terapia de ciclosporina en pacientes

con SNCR, las tasas de remisión entre los dos agentes fueron similares hasta dos años (30-34). El tacrolimus se asoció con una menor tasa de recaída, menos efectos secundarios cosméticos, y un nivel de colesterol en la sangre inferior.

La combinación de [tacrolimus](#) y la terapia corticosteroide tiene una mayor tasa de remisión en comparación con ciclofosfamida intravenosa. Esto se puso de manifiesto en un estudio multicéntrico de 131 niños con SNCR en donde se compararon las tasas de recaída; los niños que recibieron la terapia de combinación de tacrolimus y [prednisona](#) durante 12 meses en comparación con los que recibieron infusión semestral intravenosa de ciclofosfamida. Los niños tratados con una terapia de combinación de tacrolimus y corticosteroides tenía una tasa de remisión completa o parcial superior (52 frente a 15 por ciento) (35)

Se necesitan más estudios para confirmar si el [tacrolimus](#) ofrece alguna ventaja sobre la ciclosporina en el tratamiento de pacientes con SNCR.

En el Departamento de Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez se llevó a cabo un estudio comparativo de dos esquemas de tratamiento en niños con SNCR; los esquemas incluyeron un grupo que recibió tratamiento con ciclosporina más prednisona y el otro tacrolimus más prednisona. En ambos grupos se observó un número importante de pacientes que presentaron tanto remisión completa como parcial del síndrome nefrótico. Sin embargo, la mayoría de pacientes con remisión parcial (desaparición del edema principalmente) continúa con proteinuria significativa aunque en rango no nefrótico. (22) La persistencia de la proteinuria significativa a pesar de no encontrarse en rango nefrótico en la mayoría de los pacientes, indica progresión del daño renal y probable evolución a insuficiencia renal crónica terminal.

Al momento actual hay pocos estudios respecto al tratamiento de los pacientes que no han presentado remisión completa del síndrome nefrótico y la proteinuria después de recibir tratamiento con anticalcineurínicos particularmente con ciclosporina.,

En un estudio publicado por Yahiro y colaboradores (36) se incluyeron cinco niños con SNCR, que no respondieron al tratamiento con ciclosporina; la biopsia renal mostró LGM en un caso, y GESF en los otros cuatro pacientes. El tratamiento consistió en una combinación tacrolimus en dosis bajas, mizoribine (el cual tiene un mecanismo de acción semejante al mofetil micofenolato) y prednisona. Se observó remisión completa del síndrome nefrótico en dos pacientes, remisión parcial en dos y no respuesta y evolución a insuficiencia renal crónica en un paciente.

El rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el receptor de superficie celular CD20 expresado en las células B, se ha utilizado también en el tratamiento de pacientes con SNCR que no han respondido al tratamiento con anticalcineurínicos. A este respecto, Gulati y colaboradores (37) han publicado los resultados de un estudio que incluyó 33 pacientes (edad promedio 12.7 ± 9.1 años) con SNCR que no habían respondido al tratamiento previo con ciclofosfamida, ciclosporina o tacrolimus, Se indicó tratamiento con dos a cuatro dosis de rituximab endovenoso; seis meses después del tratamiento, 9 (27%) pacientes presentaron remisión completa, 7 remisión parcial y 17 no respondieron. Aunque en este estudio no se observaron complicaciones graves del tratamiento con rituximab, los autores hacen énfasis en el riesgo del desarrollo de efectos potencialmente muy graves como la leucoencefalopatía multifocal progresiva o lesión pulmonar aguda.(37-39). Como resultado de ello, no se recomienda el uso rutinario de rituximab en el tratamiento de niños con SNCR hasta que no se disponga de datos que demuestren que es eficaz y seguro.

MARCO TEÓRICO

Al momento actual hay pocos estudios respecto al tratamiento de los pacientes que no han presentado remisión completa del síndrome nefrótico y la proteinuria después de recibir tratamiento con anticalcineurínicos particularmente con ciclosporina.

A partir de las publicaciones iniciales de la utilidad del mofetil micofenolato (MMF) en diversas enfermedades glomerulares, este medicamento se ha utilizado en el tratamiento de pacientes de SNCR con GESF, además de otros tipos de SIN.(40-46).

En un ensayo clínico con 138 pacientes con GESF, se logró la presencia de remisión parcial o completa en 22 de 66 pacientes (33 por ciento) que fueron asignados al azar a la terapia de combinación de pulsos de dexametaxona oral y MMF. (47). Así mismo los estudios de observación de los niños con SNCR también reportan beneficios potenciales con el uso de MMF.

Li Duan y colaboradores, en China se incluyeron 24 niños menores de 2 años de edad con SNCR, MMF en combinación con prednisona en una dosis inicial de 2mg/kg se asoció con remisión completa en 15 pacientes, remisión parcial en 6 pacientes y no hubo respuesta en los tres restantes. (45) La terapia de esteroides fue disminuyendo de manera gradual.

En contraste, dos estudios pequeños reportan beneficio limitado de MMF en pacientes con SNCR. (47,48)

Se necesitan datos más consistentes que indiquen un efecto beneficioso sin presencia de efectos adversos significativos antes de recomendar rutinariamente MMF para el tratamiento de SNCR.

Con respecto a la terapia antiproteinurica no inmunológica, se ha demostrado en adultos una mejor supervivencia renal en pacientes con NS que alcanzan un 50 por ciento o más de reducción de la proteinuria basal. Las intervenciones para reducir la excreción de proteínas se han centrado principalmente en el antagonismo angiotensina por cualquiera de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los

receptores de angiotensina II (ARA II). Datos de observación similar en los niños también muestran que el antagonismo de angiotensina reduce la excreción de proteínas.

En un estudio publicado por Montané y colaboradores (44) se informó de los resultados del tratamiento combinado de corticosteroides, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y MMF en 9 niños con SNCR y GESF. Antes del inicio del tratamiento con MMF-IECA los pacientes recibieron tratamiento con metilprednisolona a dosis de 15 mg/kg cada semana por 4 a 8 semanas. El MMF se indicó a dosis de 250-500 mg/m²/día. La proteinuria, medida por la relación urinaria de proteína/creatinina, se redujo 43% después del inicio el tratamiento; después de 6 meses el índice U/P disminuyó 72% en relación a los niveles basales y dicho nivel se mantuvo hasta después de 24 meses de observación. A los seis meses de iniciado el tratamiento tres pacientes presentaron remisión completa y los seis restantes tuvieron remisión parcial.

El único estudio controlado y aleatorizado sobre el uso del MMF en niños con SNCR fue realizado por Gipson y colaboradores y publicado recientemente. (42) Se incluyeron en estudio 138 pacientes, 72 recibieron tratamiento con ciclosporina y 66 con una combinación de MMF y dexametasona. Se observó remisión completa o parcial del síndrome nefrótico en 33 (46%) pacientes que recibieron ciclosporina y 22 (33%) de quienes recibieron MMF. Once (33%) pacientes del grupo que recibió ciclosporina y 4 (18%) del grupo que recibió MMF presentaron recaídas después de suspender el tratamiento; por otro lado, mantuvieron la remisión a las 78 semanas de evolución, 16 pacientes (48%) que recibieron ciclosporina y 17 (77%) que recibieron MMF. Aunque el estudio no mostró superioridad del MMF sobre la ciclosporina, sí permitió definir que un porcentaje también importante de pacientes presentarán y mantendrán la respuesta al tratamiento con este medicamento inmunosupresor.

El bloqueo del sistema renina-angiotensina ha demostrado retardar la evolución de la enfermedad renal, especialmente en aquellos pacientes con proteinuria.(49-51) Varios estudios han demostrado reducción de la proteinuria con el uso de terapia con IECA o antagonistas del receptor de angiotensina (ARA).(49-52) Estos medicamentos son bien

tolerados pero se ha documentado la presencia de efectos adversos que incluyen hiperkalemia, angioedema, tos y, raramente, insuficiencia renal aguda.(53)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Conocer la eficacia de la combinación MMF-prednisona-IECA-ARA en el tratamiento de los niños con SNCR quienes no han presentado remisión del síndrome nefrótico.

Pregunta de Investigación

Los niños con SNCR que no han respondido al tratamiento convencional con ciclosporina o tacrolimus pueden responder al tratamiento con prednisona-MMF-IECA-ARA.

JUSTIFICACIÓN

Los niños con SNCR progresan en una proporción importante a IRCT. Los pacientes en mayor riesgo son aquellos que no han respondido al tratamiento convencional con ciclosporina o tacrolimus. Si se demuestra que el tratamiento con prednisona-MMF-IECA-ARA induce remisión completa o reducción de la tasa de proteinuria en una proporción importante de estos pacientes, se podrá evitar o retrasar la progresión a IRCT.

OBJETIVOS

Demostrar que el tratamiento de los niños con SNCR que no han respondido al tratamiento convencional con ciclosporina o tacrolimus puede responder al tratamiento con prednisona-MMF-IECA-ARA.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Diseño

Estudio longitudinal

Población de estudio

Pacientes pediátricos mexicanos con síndrome nefrótico corticorresistente atendidos en el Departamento de Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez y quienes persisten con proteinuria significativa después de recibir tratamiento con ciclosporina-prednisona o tacrolimus-prednisona.

Periodo de realización

Mayo 2012-Julio 2013

Criterios de inclusión

- a) Edad entre 1 a 15 años.
- b) Laboratorio: función renal normal (velocidad de filtración glomerular mayor de 80 mL/min/1.73 m² S.C., calculada por la fórmula de Schwartz),(33) complemento normal; proteinuria mayor de 4mg/m²/hora, después de tratamiento con prednisona-ciclosporina o prednisona-tacrolimus, por lo menos durante un año.
- c) Ausencia de enfermedades que causan síndrome nefrótico en niños.
- d) Presentar al estudio histológico de la biopsia renal lesiones de GESF, LGM, proliferación mesangial o esclerosis glomerular global y focal.
- e) Aceptación mediante consentimiento informado y asentimiento de los menores que puedan otorgarlo.

Criterios de exclusión

- a) Insuficiencia renal.
- b) Síndrome nefrótico secundario a otra enfermedad renal o sistémica.
- c) Deseo voluntario de no recibir el tratamiento indicado.

Criterios de eliminación

- a) Información clínica y exámenes de laboratorio incompletos.
- b) Falta de seguimiento del paciente.
Renuncia a participar en el estudio en cualquier momento.

Procedimientos

- Selección y captación de pacientes: Servicio de Nefrología del HIMFG.
- Obtención de la información clínica: Se realizó revisión de los expedientes clínicos para la recolección de datos.
- Medición de las determinaciones bioquímicas:

Sangre: Biometría hemática completa, creatinina, proteínas totales y fracciones, colesterol, triglicéridos, aminotransferasas y bilirrubinas con fracciones.

Orina: Examen general de orina y proteinuria cuantitativa en colección nocturna de orina de 12hr

La medición de las variables bioquímicas se realizó en el laboratorio de Hospital Infantil de México. El cual sigue procedimientos de estandarización de acuerdo a las recomendaciones de la Organización Mundial de Salud.

Definición de intervención

1. Prednisona 60 mg/m²/día por un mes. Posteriormente 40 mg/m²/dosis en días alternos por cinco meses.
2. Mofetil Micofenolato 600 a 900 mg/m²/día, dividido en dos dosis, por un año.
3. Captopril 1-2 mg/kg/día, dividido en dos dosis.
4. Losartan 1 mg/kg/día, en una dosis por día.

Criterios para la evaluación de la intervención

- a) Control clínico mensual a partir del inicio de tratamiento durante 1 año. Se efectuara determinación de peso, talla, presión arterial, signos de síndrome de Cushing secundario, infecciones intercurrentes y otras manifestaciones atribuibles al tratamiento.
- b) Examen general de orina en cada control, con cuantificación de la proteinuria en colección nocturna de 12 horas.
- c) Exámenes de sangre en cada control.

Se registraron:

- a) Remisión del síndrome nefrótico: Se registro el periodo en que ocurre remisión completa o parcial del síndrome nefrótico.
- b) Episodios de recaídas del síndrome nefrótico: Si ha ocurrido remisión completa se registrara el número de recaídas en el periodo de 12 meses de observación.
- c) Curva de crecimiento e índice de masa corporal.
- d) Presión arterial.
- e) Infecciones intercurrentes y su manejo.
- f) Alteraciones de los niveles de creatinina en suero, aminotransferasas, y electrolitos.
- g) Efectos adversos secundarios al tratamiento

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

- Variables dependientes:

Respuesta al tratamiento

Medida como:

- Remisión completa. Desaparición de las manifestaciones clínicas del síndrome nefrótico (edema, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia e Hipertrigliceridemia) y de la proteinuria (menos de 40mg/h/m^2 , en colección nocturna de 12 horas o de 0.2 g/L).
- Remisión parcial. Desaparición de las manifestaciones clínicas del síndrome nefrótico (edema, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia e Hipertrigliceridemia) con reducción de la proteinuria en niveles entre 4 y 40 mg/h/m^2 , en colección nocturna de 12 horas.
- No respuesta. Persistencia de las manifestaciones clínicas del síndrome nefrótico y de la proteinuria en nivel superior al observado al inicio del tratamiento.
- Recaída. Se considera recaída la reaparición de la proteinuria: mayor de 40 mg/hora/m^2 en orina de colección nocturna de 12 horas.
- Variables independientes
Tratamiento.
- Variables confusoras
Edad, género, lesión histopatológica renal

Definición de variables

Variable	Definición	Tipo de Variables	Escala de Medición
Edad	Tiempo transcurrido desde su nacimiento hasta el momento de inclusión al estudio	Cuantitativa continua	Años
Genero	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	Nominal	Masculino o femenino
Lesión histopatológica renal	Tipo de lesión presentada por histología de la biopsia renal	Nominal	Glomeruloesclerosis focal y segmentaria, Lesión glomerular mínima, Proliferación mesangial o Esclerosis glomerular global y focal
Nivel sérico de triglicéridos	Niveles sérico de triglicéridos	Cuantitativa continua	mg/dL
Nivel sérico de Colesterol	Niveles séricos de colesterol	Cuantitativa continua	mg/dL
Albúmina	Niveles sérico de albumina	Cuantitativa continua	g/dL
Proteinuria de 12hr	Cuantificación de proteínas en el intervalo de tiempo de 12hr por superficie corporal	Cuantitativa continua	Mgm12hr

- Efectos Colaterales del tratamiento
 - a) Infecciones: ante la sospecha de infección cutánea o de otros órganos y sistemas se obtendrán los cultivos y otros exámenes necesarios para identificar el posible agente etiológico y se dará el tratamiento correspondiente. Esta variable nominal dicotómica se clasificará inicialmente como la ausencia o presencia de una infección. Ante la presencia de una infección se clasificará en dos grupos: 1) leve-moderada: puede ser tratada ambulatoriamente con o sin el uso de antimicrobianos; 2) grave: requiere el internamiento del niño y la administración de medicamentos antimicrobianos por vía endovenosa.
 - b) Manifestaciones del síndrome de Cushing por corticoesteroides: Variables nominales dicotómicas en las cuales se señalará la ausencia o presencia de las rasas en la región del cuello, facies redondeada y estrías cutáneas.
 - c) Leucopenia: Presencia de cuenta total de leucocitos menores de 3,500 leucocitos totales/mm³.
 - d) Elevación del nivel de creatinina en suero en proporción igual o superior a 20% del nivel basal previo al inicio el tratamiento asociado a IECA. En estas circunstancias deberá suspenderse el tratamiento transitoriamente.
 - e) Tos persistente secundaria a IECA, se considera disminuir dosis o incluso suspenderlo.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Por tratarse de eventos de muy baja prevalencia poblacional, se estudiará a todos los pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico corticorresistente, Tacrolimus-Ciclosporina resistente capturados en un periodo comprendido de mayo 2012 a julio 2013.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados obtenidos serán analizados en el Software estadístico Stata versión 9. Se realizará un análisis estadístico univariado descriptivo en donde se reportarán los datos continuos como medias con su respectiva desviación estándar y para el caso de los datos categóricos serán tabulados y reportados en frecuencias y proporciones con mínimos y máximos.

RESULTADOS

En el periodo comprendido de mayo 2012 hasta el momento se han identificado y seguido un total de 5 pacientes.

De los pacientes estudiados tres son mujeres y los restantes dos son hombres, la edad está aproximadamente entre los 8 y los 11 años actualmente (97.1 – 132.5 meses) y al momento del diagnóstico de Síndrome Nefrótico estaban entre 23.47 y 75.53 meses, todos ellos recibieron manejo durante 8 semanas con Corticoide de acuerdo al protocolo de manejo indicado, posterior a lo cual se realizó el diagnóstico de Corticorresistencia, lo cual estuvo alrededor de 37.77 y 77.9 meses.

Posterior al diagnóstico de Corticorresistencia se les hizo un estudio de anatomía patológica a los 5 pacientes y se encontró que 4 de ellos presentaban un reporte compatible con Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria y sólo una paciente presentó un reporte de Nefropatía de Cambios mínimos, por otro lado Los niveles iniciales de proteinuria presentaron un rango amplio entre los 4.9 y los 132 mg/mt²SCT como lo muestra la tabla 1.

<i>Sexo</i>	<i>Edad Actual (Meses)</i>	<i>Edad Dx Snd. Nefrótico (Meses)</i>	<i>Edad Dx. Corticorresistencia (Meses)</i>	<i>Resultado Biopsia Renal*</i>	<i>Proteinuria inicial</i>	<i>Mes Respuesta</i>	<i>Seguimiento en meses</i>
Femenino	97.10	69.50	74.30	GFS	68 mg/m ² /h	No	6 Meses
Masculino	130.93	38.57	42.23	GFS	132 mg/m ² /h	4 Mes	6 Meses
Femenino	132.50	23.47	37.77	NCM	10 mg/m ² /h	4 Mes	6 Meses
Femenino	99.37	75.53	77.90	GFS	4.9 mg/m ² /h	5 Mes	6 Meses
Masculino	103.60	51.27	55.30	GFS	10 mg/m ² /h	4 Mes	6 Meses

* **GFS:** Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria, **NCM:** N. de Cambios mínimos

Tabla 1 Información general de los pacientes de la cohorte estudiada.

Dentro de la evaluación inicial posterior al diagnóstico de Corticorresistencia se inicio manejo con inhibidor de calcineurina.

Los pacientes permanecieron en promedio 2.48 ± 2.46 años en tratamiento con Tacrolimus y 1.32 ± 1.16 años con Ciclosporina antes de iniciar manejo con Micofenolato.

Resultados Bioquímicos de la evaluación inicial			
	Promedio	Desviación Estándar	Mínimo y máximo
Años con Tacrolimus	2.58	2.46	0.00 7.00
Años con Ciclosporina	1.32	1.16	0.00 3.50
TFG por Schwartz ($ml/min \times 1.73 \text{ mt}^2$)	115.62	32.21	82.50 173.00
Proteinuria (mg/mt^2SCT)	44.98	49.31	4.90 132.00
Colesterol (mg/dL)	270.60	38.47	200.00 308.00
Triglicéridos (mg/dL)	118.80	40.85	90.00 200.00

Tabla 2 Resultado de exámenes bioquímicos de la evaluación inicial de los pacientes.

En todos los pacientes posteriormente a la intervención se realizó seguimiento con proteinuria, TFG, Albumina, Colesterol y triglicéridos en donde se encontró lo siguiente:

La proteinuria, es nuestro principal marcador de respuesta al tratamiento con presencia de valores menores de 40mg/h/m^2 . Por tratarse de una muestra pequeña los valores en el grafico de cajas se aprecian con una gran variabilidad, principalmente en los meses 1 antes de la intervención y 1 y 2 posterior al inicio de la administración del Micofenolato, posterior a lo cual se reduce la variabilidad y se evidencia una discreta tendencia hacia la reducción en los niveles; lo cual concuerda con la presencia de remisión parcial a partir del 4to mes de seguimiento.

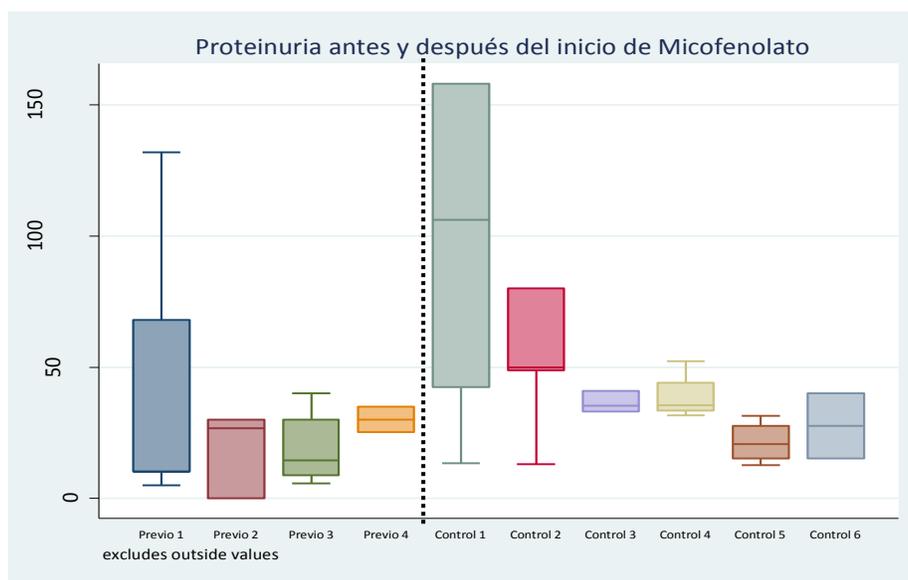


Grafico 1 Grafico de cajas y brazos de niveles de proteinuria antes y después del inicio del Micofenolato (línea punteada corresponde al inicio de la administración de Micofenolato).

En los niveles de Colesterol se evidencia un patrón “estable” con un incremento de la variabilidad de los datos a partir del 4 mes posterior al inicio de la intervención, en esos meses se observó también un incremento importante en el promedio de los niveles de colesterol a promedios como se aprecia en la tabla número 3.

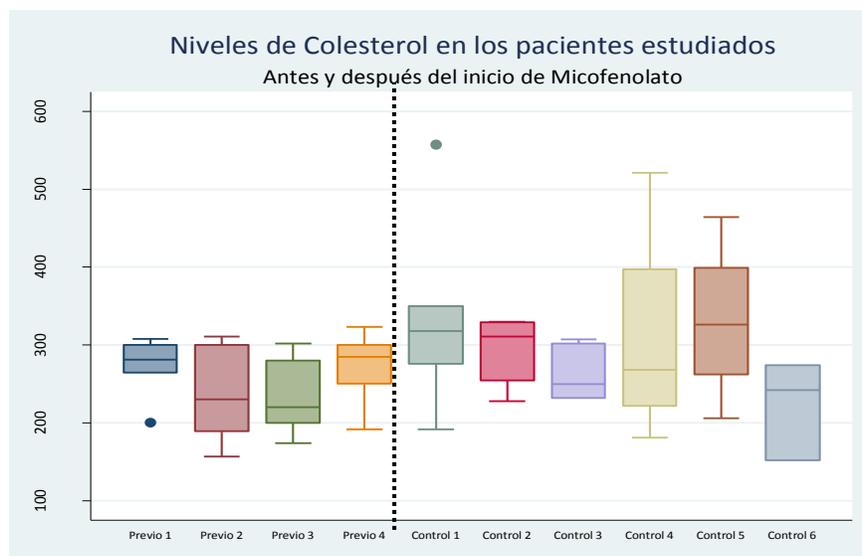


Grafico 2 Grafico de cajas y brazos de niveles mensuales de Colesterol de todos los pacientes seguidos dentro de la cohorte.

Valores mensuales de Colesterol en los pacientes estudiados

	<i>(mg/dL)</i>									
	<i>Previo 1</i>	<i>Previo 2</i>	<i>Previo 3</i>	<i>Previo 4</i>	<i>Control 1</i>	<i>Control 2</i>	<i>Control 3</i>	<i>Control 4</i>	<i>Control 5</i>	<i>Control 6</i>
n	5	5	5	5	5	5	5	4	4	3
Media	270.60	237.40	235.20	270.00	338.60	290.40	264.60	309.50	330.75	222.67
DE	43.01	67.45	54.05	51.03	135.70	46.64	37.20	146.93	105.62	63.26
Mínimo	200	157	174	192	192	228	232	181	206	152
Máximo	308	311	302	323	557	330	307	521	464	274

Tabla 3 Niveles mensuales de colesterol con sus respectivas mediadas de resumen previo y posterior al inicio de Micofenolato.

Dado que se trata de pacientes con Snd. Nefrótico, son propensos a elevar sus niveles de colesterol, además por el tamaño de la muestra y el tiempo de seguimiento no podemos sacar conclusiones válidas referentes a la elevación de colesterol posterior a la administración de Micofenolato, aunque se aprecia una tendencia a la elevación que coincide con los niveles posteriores.

Por su parte, los niveles de Triglicéridos permanecieron dentro del rango de 96 a 182mg/dL, sin mayores variaciones en sus niveles previos y posteriores como lo revela la tabla 4.

Valores mensuales de Triglicéridos en los pacientes estudiados										
(mg/dL)										
	Previo 1	Previo 2	Previo 3	Previo 4	Control 1	Control 2	Control 3	Control 4	Control 5	Control 6
n	5	5	5	5	5	5	5	4	4	3
Media	118.80	162.80	98.40	137.20	174.40	182.80	157.60	165.75	136.25	96.00
DE	45.67	86.65	32.14	30.04	89.19	72.85	17.91	116.81	46.79	17.78
Mínimo	90	96	62	99	82	90	135	86	90	82
Máximo	200	309	150	180	279	270	181	335	190	116

Tabla 4 Niveles mensuales de Triglicéridos con sus respectivas mediantes de resumen.

Un parámetro adicional que se evaluó fue la Tasa de filtración calculada mediante la fórmula de Schwartz, la cual como se puede apreciar en el gráfico 3 tiene una tendencia hacia el aumento en su promedio con un incremento discreto de su variabilidad, lo cual no da certeza de un incremento real, aunque se aprecia un ligero incremento posterior al inicio de Micofenolato.

Valores mensuales de Tasa de Filtración Glomerular en los pacientes estudiados

(ml/min x 1.73 mt²)

	Previo 1	Previo 2	Previo 3	Previo 4	Control 1	Control 2	Control 3	Control 4	Control 5	Control 6
n	5	5	5	5	5	5	5	4	4	3
Media	115.62	107.52	97.70	118.40	145.00	142.48	130.88	165.75	136.25	96.00
DE	36.01	26.22	28.56	43.52	67.12	74.28	52.07	116.81	46.79	17.78
Mínimo	82.5	74	67.5	70	60	72.8	60	86	90	82
Máximo	173	139	141	156	238	263	178	335	190	116

Tabla 5 Niveles de Tasa de Filtración glomerular previos y posteriores al inicio de la intervención

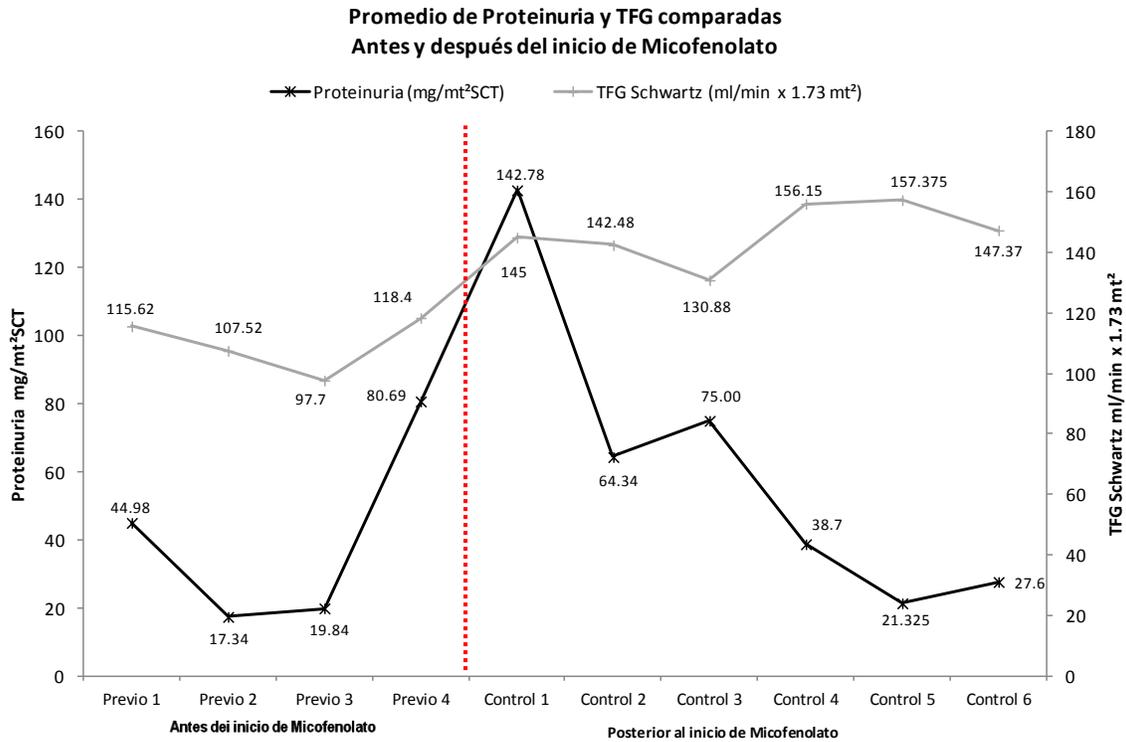


Grafico 3 Comparación entre tasa de Filtración Glomerular y Proteinuria antes y después del inicio de Micofenolato. La línea punteada corresponde al inicio de la intervención.

Al analizar de manera conjunta los niveles promedio de Proteinuria y de Tasa de Filtración Glomerular se puede apreciar un incremento discreto de la TFG y un descenso importante de la proteinuria, que coincide con la respuesta al tratamiento que se dio en 4 de los 5 pacientes seguidos, en tres de ellos al 4 mes y en el restante en el 5 mes, aunque se presentaron dos pacientes que presentaron recaídas (2 y 1).

Efectos Adversos.

En nuestro estudio se observó la presencia de linfopenia, a partir del 2do mes de tratamiento, por lo cual se disminuyó la dosis de MMF en un 25%, posteriormente presenta mejoría, se incrementó a dosis terapéutica.

DISCUSIÓN

Durante la pasada década, MMF ha sido usado para tratamiento de síndrome nefrótico; este no causa ni nefrotoxicidad ni hepatotoxicidad y es efectivo en síndrome nefrótico corticodependiente, como es reportado en múltiples estudios. Hay pocos estudios sobre el uso de MMF en niños con síndrome nefrótico corticorresistente. En nuestro estudio se presento remisión parcial únicamente, lograda al 4to mes en 3 pacientes (60 por ciento) y en 5to mes en 4 pacientes (80 por ciento), y 1 (20%) sin respuesta. Debe considerarse en este punto la presencia de lesión histológica la cual en un 80% fue Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria; que es bien sabido, tienen un alto porcentaje de corticorresistencia; si bien es cierto este tipo de lesión se ha encontrado en pacientes con mutaciones génicas, específicamente NPHS2 (podocina). Las pruebas genéticas se encuentran disponibles comercialmente, pero de difícil alcance para nuestra población, pero es de interés valorar la realización de las mismas en pacientes con múltiples manejos farmacológicos, sin presencia de respuesta adecuada, y de esta manera evitar efectos secundarios.

Con respecto a la dislipidemia, es conocida como efecto adverso al uso de calcineurínicos así como espectro del síndrome nefrótico; llama la atención el aumento de hipercolesterolemia posterior a la intervención farmacológica.

La presencia de recaídas en pacientes con uso de MMF se ha reportado con una tasa de <1/paciente por año; en nuestro caso se encontró el 40% de recaídas, en un periodo de 6 meses; intencionadamente se valoraron etiologías probables (infecciones, mal apego a tratamiento), las cuales no fueron encontradas; se ha estudiado que niveles bajos de MMF

están relacionados con la presencia de la mismas, por lo cual valdría la pena la realización de farmacocinéticas.

Nuestro estudio fue un tratamiento combinado en donde se incluyó el uso de tratamiento no inmunológicos como IECA y ARA, por lo cual la respuesta parcial podría ser atribuida al efecto antiproteinurico secundario a la vasoconstricción arteriolar aferente.

CONCLUSIONES

- El MMF demuestra que esta alternativa de tratamiento puede ser benéfica para niños con síndrome nefrótico corticorresistente y puede ser considerada una oportunidad para disminuir la exposición al uso de esteroides y ciclosporina, con pocos efectos adversos.
- Es necesario incluir un mayor número de pacientes, prologar el seguimiento e idealmente realizar evaluación de los niveles séricos de MMF así como la valorar la realización de un estudio genético en pacientes refractarios a tratamiento.
- La potencial terapéutica con MMF promueve la realización de nuevos estudios, con presencia de grupos controles.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El estudio se está realizando en un hospital de 3er nivel por lo que la reproducibilidad del estudio queda limitada a centros hospitalarios del mismo nivel de atención.

CONSIDERACIONES ETICAS

Este estudio se efectuó de acuerdo a la Declaración de Helsinki del año 2000 y al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación.

Los investigadores participantes son especialistas en Nefrología Pediátrica y por consiguiente están debidamente capacitados para desarrollar la investigación.

La información proporcionada por el paciente y sus familiares será de manejo exclusivo de los investigadores y se mantuvo en reserva en el expediente clínico y formatos de recolección de datos del estudio.

En el estudio sólo participaron los pacientes que otorgaron su consentimiento informado por escrito; los pacientes o sus familiares conservan copia del mismo y se mantuvo la disponibilidad para atender sus dudas o preguntas en el momento que lo requieran.

CRONOGRAMA

	2012								2013						
	M AY	JU N	JU L	AG OS	SE PT	OC T	NO V	DI C	EN E	FE B	MA R	AB R	MA Y	JU N	JU L
Captura de paciente	<u>X</u>														
Biopsia Renal	<u>X</u>														
Seguimiento	<u>X</u>														
Análisis										<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	
Presentación y difusión de resultados finales										<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>

REFERENCIAS

1. Falk RJ, Jennette C, Nachman PH. Glomerulopatías primarias. En: Brenner BM, ed. Brenner y Rector El riñón. Séptima ed. Madrid: Elsevier; 2005. p. 1293-1380.
2. [Haack D, Schärer K, Asam-Tauscher A, Vecsei P. Glucocorticoid receptors in idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999; 13:653.](#)
3. [Kim JS, Bellew CA, Silverstein DM, et al. High incidence of initial and late steroid resistance in childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2005; 68:1275.](#)
4. [Büscher AK, Kranz B, Büscher R, et al. Immunosuppression and renal outcome in congenital and pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:2075.](#)
5. [Hildebrandt F. Genetic kidney diseases. *Lancet* 2010; 375:1287.](#)
6. [Santín S, Bullich G, Tazón-Vega B, et al. Clinical utility of genetic testing in children and adults with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:1139.](#)
7. [Gigante M, Caridi G, Montemurno E, et al. TRPC6 mutations in children with steroid-resistant nephrotic syndrome and atypical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:1626.](#)
8. Al-Akash SI, Ettenger RB. Kidney transplantation in children. En: Danovitch GM, ed. Handbook of kidney transplantation. Fourth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 414-50.
9. a) Meyrier A. Nephrotic focal segmental glomerulosclerosis in 2004: an update. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19: 2437-44.

- b) Wei C, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med.* 2011; 17: 952-60.
10. Saldaña IM, Velásquez JL, García GZ, Urbina JC, Romero NB, Medeiros DM, Muñoz AR. Ineficacia de la mostaza nitrogenada en el tratamiento del síndrome nefrótico corticorresistente. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1998; 55: 144-7.
11. Bajpai A, Bagga A, Hari P, Dinda A, Srivastava RN. Intravenous cyclophosphamide in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2003; 18: 351-6.
12. [Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:769.](#)
13. [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.](#)
14. [Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 1996; 10:590.](#)
15. [Geary DF, Farine M, Thorner P, Baumal R. Response to cyclophosphamide in steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis: a reappraisal. *Clin Nephrol* 1984; 22:109.](#)
16. [Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; :CD003594.](#)
17. Meyrier A, Simon P, Perret G, Condamin-Meyrier MC. Remission of idiopathic nephrotic syndrome after treatment with cyclosporine A. *Br Med J.* 1986; 292: 789-92.

18. Tejani A, Butt K, Trachtman H, Suthanthiran M, Rosenthal CJ, Khawar R. Cyclosporine A induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. *Kidney Int.* 1988; 33: 729-34.
19. Niaudet P, Habib R. Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis. *J Am Soc Nephrol.* 1994; 5: 1049-56.
20. Niaudet P, French Society of Pediatrics. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *J Pediatr.* 1994; 125: 981-6.
21. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1993; 43: 1377-84.
22. Velásquez JL, Dobras RB, Ocotitla J, Zavala N, Ramón GG, Romero NB, Gomezchico VR, Medeiros M, Muñoz AR. Tratamiento con ciclosporina en niños con síndrome nefrótico corticorresistente. *Bol Med Hosp. Infant Mex.* 1996; 53: 109-15.
23. Zietse R, Wenting GJ, Kramer P, Schlekamp MADH, Weimar W. Effects of cyclosporine A on glomerular barrier function in the nephrotic syndrome. *Clin Sci.* 1992; 82: 641-50.
24. Schrijver G, Assmann KJM, Wetzels JFM, Berden JHM. Cyclosporin A reduces albuminuria in experimental anti-GBM nephritis independently from changes in GFR. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1149-54.
25. [Hamasaki Y, Yoshikawa N, Nakazato H, et al. Prospective 5-year follow-up of cyclosporine treatment in children with steroid-resistant nephrosis. *Pediatr Nephrol* 2013; 28:765.](#)
26. [Habib R, Niaudet P. Comparison between pre- and posttreatment renal biopsies in children receiving ciclosporine for idiopathic nephrosis. *Clin Nephrol* 1994; 42:141.](#)

27. [Kengne-Wafo S, Massella L, Diemedi-Camassei F, et al. Risk factors for cyclosporin A nephrotoxicity in children with steroid-dependant nephrotic syndrome. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4:1409.](#)
28. [Loeffler K, Gowrishankar M, Yiu V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2004; 19:281.](#)
29. [Bhimma R, Adhikari M, Asharam K, Connolly C. Management of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in children using tacrolimus. Am J Nephrol 2006; 26:544.](#)
30. [Gulati S, Prasad N, Sharma RK, et al. Tacrolimus: a new therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome in children. Nephrol Dial Transplant 2008; 23:910.](#)
31. [Choudhry S, Bagga A, Hari P, et al. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. Am J Kidney Dis 2009; 53:760.](#)
32. [Roberti I, Vyas S. Long-term outcome of children with steroid-resistant nephrotic syndrome treated with tacrolimus. Pediatr Nephrol 2010; 25:1117.](#)
33. [Butani L, Ramsamooj R. Experience with tacrolimus in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2009; 24:1517.](#)
34. [Wang W, Xia Y, Mao J, et al. Treatment of tacrolimus or cyclosporine A in children with idiopathic nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2012; 27:2073.](#)
35. [Gulati A, Sinha A, Gupta A, et al. Treatment with tacrolimus and prednisolone is preferable to intravenous cyclophosphamide as the initial therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. Kidney Int 2012; 82:1130.](#)
36. Aizawa-Yahiro T, Tsuruga K, Watanabe S, Oki E, Ito E, Tanaka H. Novel multidrug therapy for children with cyclosporine-resistant or –intolerant nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2011; 26: 1255-61.

37. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, Hari P, Dinda AK, Sharma S, Srivastava RN, Moudgil A, Bagga A. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: Multicentric report. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 2207-12.
38. Chaumais MC, Garnier A, Chalard F, Peuchmaur M, Dager S, Jacqz-Agrain E, Dechenes G. Fatal pulmonary fibrosis after rituximab administration. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24: 1753-5.
39. Lands LC. New therapies, new concerns: Rituximab-associated lung injury. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25: 1001-3.
40. Gellermann J, Querfeld U. Frequently relapsing nephrotic syndrome: treatment with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19: 101-4.
41. Briggs WA, Choi MJ, Scheel PJ. Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am J Kidney Dis.* 1998; 31: 213-7.
42. Barletta GM, Smoyer WE, Bunchman TE, Flynn JT, Kershaw DB. Use of mycophenolate mofetil in steroid-dependent and -resistant nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42: 1114-20.
43. Bagga A, Hart P, Moudgil A, Jordan SC. Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42: 1114-20.
44. Montané B, Abitbol C, Chandar J, Strauss J, Zilleruelo G. Novel therapy of focal glomerulosclerosis with mycophenolate and angiotensin blockade. *Pediatr Nephrol.* 2003; 18: 772-7.
45. Li Z, Duan C, He J, Wu T, Xun M, Zhang Y, Yin Y. Mycophenolate mofetil therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25: 883-8.

46. [De Mello VR, Rodrigues MT, Mastrocinque TH, et al. Mycophenolate mofetil in children with steroid/cyclophosphamide-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:453.](#)
47. [Cattran DC, Wang MM, Appel G, et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 2004; 62:405.](#)
48. [Mendizábal S, Zamora I, Berbel O, et al. Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependent/resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:914.](#)
49. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, Greene TH, Radeva MK, Gassman JJ, Moxey-Mims MM, et al. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int.* 2011; 80: 868-78.
50. Gipson DS, Massengill SF, Yao L, Nagaraj S, Smoyer WE, Mahan JD, Wigfall D, et al. Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics.* 2009; 124: 747-57.
51. Ellis D, Vats A, Moritz ML, Reitz S, Grosso MJ, Janosky JE. Long-term antiproteinuric and renoprotective efficacy and safety of losartan in children with proteinuria. *J Pediatr.* 2003; 143: 89-97.
52. Bagga A, Mudigoudar BD, Hari P, Vasudev V. Enalapril dosage in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19: 45-50.
53. Wolf G, Ritz E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications. *Kidney Int.* 2005; 67: 799-812.
54. Hanevold CD. Acute renal failure during lisinopril and losartan therapy for proteinuria. *Pharmacotherapy.* 2008; 26: 1348-51.
55. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics.* 1976; 58: 259-63.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Título del estudio: SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICORRESISTENTE Y CICLOSPORINA-TACROLIMUS RESISTENTE: TRATAMIENTO CON PREDNISONA- MOFETIL MICOFENOLATO-IECA-ARA

Introducción

Deseamos invitarlo a que su hijo-a participe en el presente estudio de investigación que se llevará a cabo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

La siguiente información se le proporciona para que usted decida si su hijo-a participe en el estudio. Si tiene alguna pregunta no se abstenga de preguntar.

Finalidad del estudio

El síndrome nefrótico idiopático, como el que presenta su hijo-a es una enfermedad de causa aún no conocida caracterizada por pérdida de proteínas en la orina que produce que su niño se hinche, o sea que acumule líquidos en su cuerpo, especialmente en su cara, abdomen y extremidades; lo anterior se denomina edema.

Actualmente el tratamiento recomendado en los niños con síndrome nefrótico idiopático es el medicamento llamado prednisona, por un periodo total de tres meses. Sin embargo, algunos niños como su hijo-a no mejoran con ese tratamiento y son calificados como portadores de un síndrome nefrótico corticorresistente.

En los niños con síndrome nefrótico corticorresistente se emplea tratamiento con dos medicamentos: ciclosporina y tacrolimus. Sin embargo, como ocurrió en su hijo-a, algunos niños no responden a estos medicamentos.

Por la razón anterior, se realizará este estudio para ofrecer a su hijo-a un nuevo tipo de tratamiento a base de mofetil micofenolato-prednisona-captopril-losartan, el cual ha sido eficiente en algunos estudios publicados previamente.

Riesgos y molestias

Se realizará una biopsia renal al inicio y al año del tratamiento. Si su hijo-a tiene una biopsia renal antes de seis meses de iniciar el tratamiento, no realizará la biopsia inicial.

La prednisona es un medicamento que tomándolo en forma continua produce una falta de crecimiento, elevación de la presión arterial y elevación de una grasa en la sangre que se llama colesterol. También puede producir reblandecimiento de los huesos, cataratas, diabetes, úlceras en el estómago y puede favorecer la presencia o agravamiento de infecciones.

El mofetil micofenolato es un medicamento que puede producir anemia, baja en los glóbulos blancos en la sangre y alteraciones gastrointestinales incluyendo la diarrea.

El captopril puede producir tos persistente y al igual que el losartan puede producir baja de la presión arterial.

Beneficios

Si se logra que el tratamiento con mofetil micofenolato-prednisona-captopril-losartan evite o disminuya importantemente las pérdidas de proteínas por la orina, mejorará el pronóstico de la enfermedad de su hijo-a.

Procedimientos alternativos y costos

Tanto la obtención de muestras de sangre y orina como cualquier consulta que usted tenga con el médico para hablar del estudio de investigación solamente tendrán el costo habitual que fija el Hospital para estos exámenes y consultas.

Accesibilidad de los investigadores y confidencialidad

Los médicos que atienden a su hijo estarán en todo momento, antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo, dispuestos a responder a todas sus preguntas e inquietudes respecto al tratamiento de su hijo.

En todo momento se mantendrá la confidencialidad en el tratamiento de su niño y solamente usted y los médicos conocerán los resultados o efectos del mismo.

Durante el estudio usted recibirá información de los resultados que se vayan obteniendo del mismo con el fin de actualizar ante usted la información científica al respecto y que usted pueda tomar las decisiones siguientes con mayor fundamento.

Retiro del estudio

En el caso de que su hijo-a haya sido seleccionado para recibir el tratamiento con mofetil micofenolato-prednisona-captopril-losartan y usted desee que el tratamiento no se

complete, será retirado del estudio y se le administrará el tratamiento estándar que estaba recibiendo previamente. El retiro de su hijo-a del estudio no modificará en nada el control médico en el Hospital y se continuará manejando en forma habitual por el personal médico del Departamento de Nefrología.

Normas acerca de las lesiones relacionadas con la investigación

Cualquier efecto anormal que se derive del tratamiento instituido será atendido prontamente con los médicos del hospital y en caso necesario se modificará el esquema de tratamiento indicado, si las circunstancias lo requieren. Se informará a usted y se le explicará con detalle las razones de cualquier cambio del tratamiento que sea requerido.

Problemas o preguntas

Si surgiera algún problema o tuviese usted alguna pregunta con respecto a sus derechos como participante en el estudio de investigación o cualquier situación relacionada con el mismo, debe comunicarse con los médicos que participan en este estudio: Saúl Valverde Rosas, Luís Velásquez Jones, Mara Medeiros Domingo, José Carlos Romo Vázquez o Perla Oropeza Martínez, del Departamento de Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, TEL 52-28-99-17, Extensiones 2118 y 2112.

Documento de consentimiento

He leído las explicaciones acerca de este estudio y se me ha dado la oportunidad de discutir las y de hacer preguntas. Por este medio otorgo mi consentimiento para participar en este estudio.

Nombre y firma del sujeto de estudio, padre, madre o tutor responsable del niño

Testigo: Nombre, dirección y relación con el niño; firma.

Testigo: Nombre, dirección y relación con el niño; firma.

Médico responsable: Nombre, posición en el Hospital, teléfono, firma.

Nombre del Investigador principal en donde puede referir al familiar en caso de duda:

Dr. Saúl Valverde Rosas /Dr. Luis Velásquez Jones, Departamento de Nefrología,
Hospital Infantil de México Federico Gómez, Tel. 52-28-99-17, Ext. 2118 y 2112.