



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

EFICACIA DE LA COMBINACIÓN TACROLIMUS – PREDNISONA  
COMPARADA CON CICLOSPORINA – PREDNISONA EN EL  
TRATAMIENTO DEL SÍNDROME NEFRÓTICO IDIOPÁTICO  
CORTICORRESISTENTE

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DR. RICARDO GUILLERMO GUERRERO KANÁN



DIRECTOR DE TESIS : DR. SAÚL VALVERDE ROSAS

ASESOR DE TESIS: DRA. IRMA ESTHER DEL MORAL ESPINOSA

Febrero 2015



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.

## **INDICE**

<b>SECCIÓN</b>	<b>PÁGINA</b>
ANTECEDENTES	4
MARCO TEORICO	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
JUSTIFICACION	10
OBJETIVOS	11
HIPÓTESIS	12
MATERIAL Y MÉTODOS	13
CONSIDERACIONES ETICAS	16
RESULTADOS	17
DISCUSION	23
CONCLUSIONES	24
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	26
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	26
REFERENCIAS	27

**EFICACIA DE LA COMBINACIÓN TACROLIMUS – PREDNISONA  
COMPARADA CON CICLOSPORINA – PREDNISONA EN EL  
TRATAMIENTO DEL SÍNDROME NEFRÓTICO IDIOPÁTICO  
CORTICORRESISTENTE.**

---

**DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**



---

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



---

**COASESOR DE TESIS:  
DRA IRMA ESTHER DEL MORAL ESPINOSA  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA**

## ANTECEDENTES

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). La mayoría de estos pacientes muestran en la biopsia renal lesiones glomerulares de esclerosis segmentaria y focal (GEFS); 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 GEFS casi siempre progresa a esclerosis glomerular difusa, a pesar de diversos tratamientos disponibles. La progresión a enfermedad renal crónica terminal (ERCT) es la evolución más frecuente, siendo el diagnóstico etiológico en 10% de los casos pediátricos que presentan ERCT (2). 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 (3), continúan siendo los medicamentos que deben ser utilizados en cualquier esquema de tratamiento de estos niños.

En base a las consideraciones anteriores se plantea el siguiente estudio controlado en niños con SNCR, comparando el tratamiento con ciclosporina y prednisona *versus* tacrolimus y prednisona por un periodo de hasta 36 meses. En ambos esquemas se utilizará en las primeras 6 semanas de tratamiento prednisona en dosis alta en lugar de bolos de metilprednisolona que se recomienda en algunos protocolos de tratamiento (19).

El fundamento para indicar tratamiento del SNCR con GEFS 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 (3). La ciclofosfamida y el clorambucil han sido utilizados en el tratamiento del SNI con GEFS desde la década de 1950. Se ha utilizado asimismo la mostaza nitrogenada (4). La principal indicación de los agentes citotóxicos es en el tratamiento de los pacientes con SNI de recaídas frecuentes o corticodependientes (3); sin embargo, a pesar que se continúan publicando informes del probable efecto favorable del tratamiento con ciclofosfamida en pacientes con SNCR (5), en un estudio controlado publicado por el *Internacional Study of Kidney Disease in Children* no se demostró la utilidad del tratamiento con ciclofosfamida a dosis de 2.5 mg/kg/día por 90 días (6). Son limitados los datos que sugieren que el efecto benéfico del tacrolimus es similar a la de la ciclosporina. En 2 pequeños ensayos clínicos que compararon el tratamiento con ciclosporina y tacrolimus en pacientes con SNCR, las tasas de remisión entre los dos

agentes fueron similares hasta dos años. (41,42) Se necesitan más estudios para confirmar si tacrolimus ofrece alguna ventaja sobre la ciclosporina en el tratamiento de pacientes con SRNS.

## **MARCO TEORICO**

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). La mayoría de estos pacientes muestran en la biopsia renal lesiones glomerulares de esclerosis segmentaria y focal (GEFS); 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 GEFS 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 (2). La mayoría de los niños con GEFS 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 (3), continúan siendo los medicamentos que deben ser utilizados en cualquier esquema de tratamiento de estos niños.

Sin embargo, alrededor de 10 a 20 por ciento de los pacientes no responden al tratamiento inicial de esteroides. En muchos casos, los casos resistentes a los esteroides se deben a mutaciones de genes que afectan a la diferenciación de podocitos glomerulares y su función. Los pacientes con formas genéticas de síndrome nefrótico resistente a esteroides (SNCR) son por lo general no responden a la terapia inmunosupresora. Por lo tanto, las decisiones terapéuticas en niños con SNCR se basan en la etiología subyacente.

En los pacientes en quienes la enfermedad original fue SNCR con GEFS comprobada por biopsia renal, la enfermedad recurre en 30 a 40% de los pacientes que reciben su primer trasplante renal. A su vez, la GEFS es la principal causa de pérdida del injerto dentro de las enfermedades renales que recurren en el riñón trasplantado (2).

En un estudio realizado en el 2011, no se identificaron defectos genéticos subyacentes en aproximadamente 50 a 60 por ciento de los pacientes pediátricos con SNCR en Europa y en Medio Oriente **(40)**.

La prevalencia de formas no genéticas de SRNS en pacientes de América que es una población más heterogénea, es desconocido. En pacientes en los que se desconoce la causa subyacente, es posible que las mutaciones en todavía a genes no identificados. En la serie de casos que se ha mencionado anteriormente de 91 niños con SNCR de Alemania, 41 pacientes no tenían una mutación de cualquiera de los genes analizados (NPHS1, NPHS2, WTI, LAMB2, TRPC6 y PLCE1) (40). Las biopsias de riñón se realizaron en 40 de los 41 pacientes y mostraron los siguientes diagnósticos histológicos:

- Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS, n = 28)
- Cambios Mínimos (ECM, n = 10)
- Esclerosis Mesangial difusa (n = 1)
- Proliferación mesangial (n = 1).

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 (3). 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 (4) La principal indicación de los agentes citotóxicos es en el tratamiento de los pacientes con SNI de recaídas frecuentes o corticodependientes (3); sin embargo, a pesar que se continúan publicando informes del probable efecto favorable del tratamiento con ciclofosfamida en pacientes con SNCR (5), en un estudio controlado publicado por el Internacional Study of Kidney Disease in Children no se demostró la utilidad del tratamiento con ciclofosfamida a dosis de 2.5 mg/kg/día por 90 días (6).

Después de las primeras publicaciones en adultos (7) y niños (8-10) sobre la utilidad de la ciclosporina en el SNI, actualmente se considera el medicamento de primera elección en niños con SNCR incluyendo la GEFS (11,12). El tratamiento con ciclosporina en niños con SNCR se basó inicialmente en el supuesto que la ciclosporina podría inhibir la "citocina responsable", específicamente interleucina2 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 (7). Niaudet y colaboradores (10) 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 (3). Por lo anterior, se ha propuesto y demostrado que la ciclosporina posee propiedades farmacológicas que interfieren con la permeabilidad glomerular a la albúmina (13), independientemente de su efecto hemodinámico de vasoconstricción renal (14).

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 GEFS. Sin embargo, la experiencia del tratamiento a largo plazo con ciclosporina ha demostrado que ocurre un deterioro progresivo tanto de la velocidad de filtración glomerular como del flujo plasmático renal efectivo (15), lo que ha llevado a buscar otras alternativas de tratamiento.

A partir de las publicaciones iniciales de la utilidad del mofetil micofenolato (MMF) en diversas enfermedades glomerulares (16), este medicamento se ha utilizado en algunos casos de SNCR con GEFS, además de otros tipos de SNI (15,17,18). En un estudio publicado recientemente por Montané y colaboradores (19) 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 GEFS. 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/m<sup>2</sup>/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 6 meses de iniciado el tratamiento tres pacientes presentaron remisión completa y los 6 restantes tuvieron remisión parcial. Es de notar que en este estudio se obtuvo remisión completa del SNI en 3 de 9 niños, una proporción semejante a la observada en los niños que reciben tratamiento con ciclosporina y prednisona (7).

Se han publicado diversos estudios sobre la utilidad del tacrolimus (un inhibidor de la calcineurina con efecto semejante a la ciclosporina) en niños con diversas glomerulopatías. McCauley y colaboradores (20) indicaron tratamiento con tacrolimus en 7 pacientes con diversas glomerulopatías incluyendo 4 niños con EGFS. Los 4 pacientes habían recibido previamente prednisona asociada con ciclofosfamida en uno, ciclofosfamida y ciclosporina en dos y ciclosporina en uno; el primer paciente fue resistente al tratamiento, los otros 3 presentaron remisión parcial a ciclosporina. El tratamiento con tacrolimus indujo remisión completa en un paciente y remisión parcial en los otros 3.

Segarra y colaboradores (21) han presentado los resultados del tratamiento combinado de prednisona y tacrolimus en 25 pacientes con SNI y GESF en quienes no se había obtenido remisión con ciclosporina. A los 6 meses de iniciado el tratamiento 10 pacientes presentaron remisión completa (40%), 2 remisión parcial y 5 tuvieron reducción significativa de la proteinuria. El periodo para lograr la remisión fue largo (112 ± 24 días); se observó nefrotoxicidad reversible en 40% de los pacientes.

En un estudio publicado recientemente, Loeffler y colaboradores (22) presentaron su experiencia en el tratamiento con tacrolimus de 16 pacientes pediátricos con SNI resistente a otros tratamientos; 13 de estos pacientes presentaron GESF. La dosis de tacrolimus fue de 0.1 mg/kg/día y el periodo de observación fue de 0.5 a 18 meses. Se observó remisión completa en 81% y parcial de 13%. Además de los excelentes resultados obtenidos llamó la atención en este estudio la frecuencia de

efectos colaterales observados que incluyeron anemia (un paciente), crisis convulsivas (un paciente), hipertensión arterial (5 pacientes) y septicemia (un paciente).

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 SRNS que compararon las tasas de recaída en los niños que recibieron la terapia de combinación de tacrolimus y prednisona durante 12 meses con los que recibieron seis infusiones intravenosas mensuales de ciclofosfamida. Los niños tratados con una terapia de combinación de tacrolimus y corticosteroides tuvieron una mayor tasa de remisión completa o parcial (52 frente a 15 por ciento) (41).

Son limitados los datos que sugieren que el efecto benéfico del tacrolimus es similar a la de la ciclosporina. En 2 pequeños ensayos clínicos que compararon el tratamiento con ciclosporina tacrolimus con en pacientes con SNCR, las tasas de remisión entre los dos agentes fueron similares hasta dos años:

- El estudio realizado por Choudhry et al (42), publicado en el 2009, fue un ensayo aleatorio, no ciego, realizado en un hospital de tercer nivel; incluyó 41 pacientes con SNCR, con paciente con adecuada función renal estimada, las características histológicas que se encontró en esta muestra fue enfermedad de cambios mínimos, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, glomerulonefritis o mesangioproliferativa y se asignaron al azar al tratamiento con tacrolimus (n = 21 ) o ciclosporina (n = 20). Con dosis de tacrolimus (0,1 a 0,2 mg / kg / d) o CSA (5 a 6 mg / kg / d) durante 1 año; co-tratamiento con prednisolona en días alternos y enalapril. Encontraron que después de 6 meses de tratamiento, la remisión ocurrió en 18 (85,7%) y 16 pacientes (80%) tratados con tacrolimus y ciclosporina, respectivamente (riesgo relativo [RR], 1,07; 95% intervalo de confianza [IC], 0,81 a 1,41). Las tasas de remisión a los 12 meses también fueron similares (RR, 1,14, IC 95%, 0,84 a 1,55). La proporción de pacientes que experimentaron recaída fue significativamente mayor en los que recibieron ciclosporina en comparación con tacrolimus (RR, 4,5; IC del 95%, 1,1 a 18,2, p = 0,01). Se documentó que los niveles de colesterol en sangre fue significativamente menor con tacrolimus comparado con (diferencia en los valores medios, 45,1 mg / dl, IC 95%, 19,1-71,2). La presencia de nefrotoxicidad persistente que requirió la suspensión de la medicación, se observó en el 4,7% y el 10% de los pacientes, respectivamente. Efectos secundarios principalmente hipertricosis e hipertrofia de las encías fueron significativamente más frecuentes en los pacientes tratados con ciclosporina (p <0,001).
- El otro estudio publicado en el 2011 por Wang y cols (42) donde evaluaron la eficacia y seguridad de la CsA y TAC para inducir y mantener la remisión en 74 niños con síndrome nefrótico idiopático (SNI) encontraron que en términos de eficacia a corto plazo,

tacrolimus fue más eficaz que la ciclosporina en niños con SNCR ( $p = 0,001$ ), aunque no hubo diferencias significativas en el número de recaídas. En los pacientes con recaídas frecuentes o síndrome nefrótico cortico-dependiente no hubo diferencias significativas en la remisión a corto plazo ( $p = 0,39$ ) o en la frecuencia de recaída durante el seguimiento en uno y dos años ( $p = 0,59$ ;  $p=0,75$ )

Hubo una diferencia en la tasa de efectos adversos entre los dos grupos de tratamiento [nefrotoxicidad: 4/24 con ciclosporina vs 0/50 con tacrolimus, ( $p=0,002$ ); hirsutismo: 8/24 (ciclosporina) vs 0/50 (tacrolimus), ( $p <0,001$ ).

En ambos estudios se demostró que ambos medicamentos muestran una eficacia similar en la inducción de la remisión en pacientes con SNCR, sin embargo el tacrolimus se asoció con una menor tasa de recaída, menos efectos secundarios cosmético, y un nivel de colesterol en la sangre inferior.

Se necesitan más estudios para confirmar si tacrolimus ofrece ninguna ventaja sobre la ciclosporina en el tratamiento de pacientes con SRNS.

En el 2012, en las guías de tratamiento propuestas por Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), (44) una organización internacional centrada en la mejora de la evolución de los pacientes con enfermedad renal en todo el mundo, publicaron las siguientes recomendaciones en el tratamiento del síndrome nefrótico corticorresistente:

- Terapia inicial con un inhibidor de la calcineurina (ICN) se administra durante al menos seis meses en combinación con la terapia con corticosteroides en dosis bajas. Si no hay respuesta, ICN se interrumpe. Si se documenta una remisión parcial o completa, se debe de mantener la terapéutica utilizada durante al menos 12 meses.
- Recomiendan la utilización de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, inhibidor de angiotensina 2 como adyuvante al tratamiento.
- Para los pacientes que no responden a la terapia con ICN, se debe considerar el uso de micofenolato de mofetil, y corticosteroides a dosis altas, o una combinación de los dos. Los agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida) no se recomiendan para el tratamiento de los niños con SNCR
- Los datos son insuficientes para determinar si el rituximab se debe utilizar para el tratamiento de estos pacientes

En base a las consideraciones anteriores se plantea el siguiente estudio controlado en niños con SNCR, comparando el tratamiento con ciclosporina y prednisona versus tacrolimus y prednisona por un periodo de 12 meses. En ambos esquemas se utilizará en las primeras 6 semanas de tratamiento prednisona en dosis alta en lugar de bolos de metilprednisolona que se recomienda en algunos protocolos de tratamiento (19).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Conocer la eficacia de la combinación tacrolimus-prednisona comparada con ciclosporina-prednisona, en el tratamiento del síndrome nefrótico idiopático corticorresistente

## **JUSTIFICACIÓN**

Los niños con SNCR progresan en una proporción importante a enfermedad renal crónica terminal (ERCT) . Si se demuestra que el tratamiento con prednisona y tacrolimus induce remisión completa o parcial en una proporción superior a la obtenida con el tratamiento estándar con prednisona y ciclosporina, se podrá evitar la progresión a ERCT en estos pacientes. No hay estudios en población mexicana pediátrica que corrobore las observaciones que se han realizado en otros estudios.

## **OBJETIVOS**

- Objetivos específicos:
  - Demostrar que el tratamiento de los niños con SNCR con prednisona y tacrolimus por un periodo de 12 meses condiciona mayor frecuencia de remisiones completas o parciales en relación al tratamiento estándar con ciclosporina y prednisona.
- Objetivos
  - Conocer la farmacocinética de los inhibidores de calcineurina en pacientes con síndrome nefrótico en recaída y en remisión.
  - Describir el perfil de seguridad y la frecuencia de reacciones adversas presentadas en los pacientes que reciben inhibidores de calcineurina.

## **HIPÓTESIS**

El tratamiento del SNCR, en niños de uno a 15 años de edad, con corticosteroides y tacrolimus, incrementa el número de pacientes que presentan remisión completa, en relación al tratamiento estándar con prednisona y ciclosporina, sin acompañarse de efectos colaterales importantes atribuibles al mismo.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizará un estudio clínico comparativo, descriptivo, retrospectivo en niños con SNCR atendidos en el Departamento de Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido entre 2006-2011.

Se definirá SNCR cuando después del tratamiento inicial de 6 semanas con prednisona a 60 mg/m<sup>2</sup>/día no se observe remisión de la proteinuria. En estos casos después de reducir progresivamente la dosis de prednisona, se realizará biopsia renal percutánea. Se incluirán en el estudio los niños que al estudio histológico presenten GESF o en caso de biopsias renales con mas de 20 glomérulos con cambios glomerulares mínimos, proliferación mesangial o esclerosis glomerular global focal. Se valorara una biopsia previa al tratamiento, y se comparara con una segunda a los 12 meses del inicio de tratamiento.

Se revisara la historia clínica inicial y parametros biofisicos y se recolectaran datos de los siguientes exámenes de laboratorio y gabinete:

- a) En sangre: biometría hemática, creatinina, triglicéridos, colesterol, proteínas totales y fracciones, complemento hemolítico sérico: fracciones C3 y C4, inmunoglobulinas, calcio, fósforo y fosfatasa alcalina. Electrolitos: sodio, potasio, cloro. Aminotransferasas y bilirrubinas totales y fracciones.
- b) En orina: examen general de orina, proteinuria cuantitativa en colección nocturna de orina de 12 horas.

Criterios de inclusión:

- a) Edad entre 1 a 15 años.
- b) Laboratorio: función renal (urea y creatinina) normal, complemento normal; proteinuria mayor de 40 mg/m<sup>2</sup>/hora, después de tratamiento con prednisona por lo menos durante 6 semanas.
- c) Ausencia de enfermedades que causan síndrome nefrótico en niños.
- d) No haber presentado respuesta al tratamiento con prednisona administrada a dosis de 60 mg/m<sup>2</sup>/día por 6 semanas.
- e) Presentar al estudio histológico de la biopsia renal lesiones de GESF, LGM, proliferación mesangial o esclerosis glomerular global y focal.

Criterios de exclusión:

- a) Haber recibido tratamiento con corticosteroides y/o ciclosporina durante los seis meses previos.
- b) Insuficiencia renal con disminución de la tasa de filtrado glomerular ( $<60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ) al inicio del tratamiento.
- c) Hipocomplementemia.
- d) Síndrome nefrótico secundario a otra enfermedad renal o sistémica.
- e) Lesiones histológicas como glomerulopatía membranosa, membrano proliferativa.

Criterios de eliminación:

- a) Información clínica y exámenes de laboratorio incompletos
- b) Falta de seguimiento del paciente.
- c) Pacientes con enfermedad renal crónica en estadio avanzado. ( $<25\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ )

VARIABLES DE ESTUDIO:

A. Variable independiente:

1. Tipo de tratamiento:

- a) Tratamiento estándar, prednisona y ciclosporina: 24 meses (Grupo control).
- b) Tratamiento con prednisona y tacrolimus: 24 meses (Grupo experimental).

B. Variables dependientes:

- 1. Remisión completa. Desaparición de las manifestaciones clínicas del síndrome nefrótico (edema, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) y de la proteinuria (menos de  $4\text{ mg}/\text{h}/\text{m}^2$ , en colección nocturna de 12 horas).
- 2. 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  $40\text{ mg}/\text{h}/\text{m}^2$ , o menor del 50% del valor inicial de proteinuria cuantificada en colección nocturna de 12 horas.
- 3. No respuesta. Persistencia de las manifestaciones clínicas del síndrome nefrótico y de la proteinuria en un nivel superior a  $40\text{ mg}/\text{h}/\text{m}^2$ , en colección nocturna de 12 horas.
- 4. Recaída. Se considera recaída la reaparición de la proteinuria: mayor de  $40\text{ mg}/\text{hora}/\text{m}^2$  en orina de colección nocturna de 12 horas.

C. Efectos colaterales del tratamiento con prednisona y de los inhibidores de calcineurina: ciclosporina y tacrolimus (23-32)

- a) Talla: variable continua que se medirá en cm por medio de un estadímetro en posición de pie. Se tomarán como referencia el z score para la edad de acuerdo a las normas estandarizadas por la organización mundial de la salud. Y se definirá talla baja como un valor  $< 2$  desviaciones estandar (DS) (28)
- b) Peso. Además del peso al ingreso al estudio (niño con edema generalizado), se realizará la determinación del peso al remitir la proteinuria y el edema (habitualmente alrededor de los 15 días de iniciado el tratamiento); este segundo peso será considerado como el peso inicial y se tomará el peso al final del seguimiento, y se definirá desnutrición cuando el valor de zscore se encuentre  $< 2$  DS
- c) Presión arterial. Variable continua que se determinará en mm Hg, por medio de un esfigmomanómetro de mercurio empleando un manguito apropiado para la edad del niño: 7.9 a 9.0 cm de ancho por 17.0-19.0 cm de largo (30) La presión arterial sistólica y diastólica se determinarán en base al primero y quinto sonidos de Korotkoff, respectivamente. Los valores obtenidos se compararán con los valores de referencia según género y estatura en niños publicados en 2004 (31). Se clasificará como presión arterial normal alta los valores que se encuentren entre los percentiles 90 a 95 de los valores de referencia; la que es igual o mayor del percentil 95 se calificará como hipertensión arterial.
- d) Manifestaciones del síndrome de Cushing por corticosteroides. Variables nominales dicotómicas en las cuales se señalará la ausencia o presencia de las siguientes manifestaciones clínicas del síndrome de Cushing: obesidad, acúmulo de grasa en la región del cuello, facies redondeada y estrías cutáneas.
- e) 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.
- f) Elevación del nivel de creatinina en suero en proporción igual o superior a 50% del nivel basal previo al inicio el tratamiento. En estas circunstancias deberá reducirse en 30% la dosis diaria de ciclosporina o tacrolimus (32). Y se considerará nefrotoxicidad por el medicamento si esta es reversible con la disminución de la dosis del medicamento.
- g) Hiperkalemia. La elevación de los valores de potasio en suero por arriba de 5.0 mEq/L, deberá reducirse en 30% la dosis de ciclosporina o tacrolimus (32).
- h) Disfunción hepática: elevación de niveles de aminotransferasas e hiperbilirrubinemia. Reducir en 30% la dosis de ciclosporina o tacrolimus (32).

i) Alteraciones neurológicas. Temblor, disestesias, cefalea, insomnio, crisis convulsivas. Requiere ajuste de la dosis de ciclosporina o tacrolimus o suspensión de ambos medicamentos (32).

j) Filtración glomerular: en los pacientes nefróticos utilizamos la depuración de creatinina calculada por la formula de Schwartz en base a la creatinina sérica (33). No se realiza la depuración de creatinina endogena debido a que en los niños nefróticos se tienen dos factores de confusión: la hipovolemia y la oliguria persistente.

#### DEFINICIÓN DE LA INTERVENCIÓN:

c) Grupo control: tratamiento estándar: a) Prednisona 60 mg/m<sup>2</sup>/día por 1 mes y 30 mg/m<sup>2</sup> cada 48 horas, en una sola dosis, por 5 meses. b) Ciclosporina: 5 mg/kg/día, dividida en dos dosis al día por 12 meses. Se ajustaron las dosis con el fin de mantener niveles en sangre en valores entre 100 a 200 ng/mL. Se aceptaron niveles menores a la meta si el paciente estaba en remision completa. Asi como en presencia de complicaciones se ajustaron las dosis.

d) Grupo experimental: a) Prednisona: 60 mg/m<sup>2</sup>/día por 1 mes y 30 mg/m<sup>2</sup> cada 48 horas, en una sola dosis, por 5 meses; b) Tacrolimus: 0.10 mg/kg/día, dividida en dos dosis al día por 12 meses. Se ajustaron las dosis con el fin de mantener niveles en sangre en valores entre 5 a 10 ng/ml.

Se aceptaron niveles menores a la meta si el paciente estaba en remision completa. Asi como en presencia de complicaciones se ajustaron las dosis.

Ambos grupos de pacientes recibieron el tratamiento por lo menos durante 24 meses, a excepcion de los pacientes en los que tuvieron que suspenderlo por falta de respuesta por mas de 8 meses, o por complicaciones asociadas al tratamiento .

#### CRITERIOS PARA LA EVALUACIÓN DE LA INTERVENCIÓN:

e) En cada uno de los pacientes se realizo control clínico cada 15 días durante el primer mes de tratamiento y posteriormente cada mes durante 5 meses y cada dos meses durante un año. Se efectuará documentaciones de peso, talla, presión arterial, signos de síndrome de Cushing secundario, infecciones intercurrentes y otras manifestaciones atribuibles al tratamiento.

f) Se recolectaron datos bioquimicos en cada cita de control Albumina, Niveles del farmaco, Potasio serico, CO<sub>2</sub> total serico, Colesterol, Trigliceridos, Acido Urico, Creatinina , tasa de filtrado glomerular estimada, nitrogeno de urea, y glucosa en ayuno de 8 horas.

g) Examen general de orina en cada control, con cuantificación de la proteinuria en colección nocturna de orina de 12 horas.

Se registraron:

1. Remisión o Recaida del síndrome nefrótico.

a) Se registrará el periodo en que ocurre remisión completa o parcial del síndrome nefrótico

2. Episodios de recaídas del síndrome nefrótico.

a) Si ha ocurrido remisión completa se registrará el número de recaídas en el periodo de 12 meses de observación.

3. Presión arterial.

4. Signos del síndrome de Cushing.

6. Alteraciones en los niveles de creatinina en suero, aminotransferasas, y electrolitos.

7. Alteraciones neurológicas.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizará la comparación de proporciones por medio de una prueba Z con un nivel crítico de 5%. Estadística descriptiva e inferencial según la distribución de datos para calcular riesgos con análisis multivariado.

Todos los datos continuos se analizaron con la prueba t de Student y datos categóricos se analizaron con la prueba de Pearson y chi cuadrado.

Un valor de  $p < 0,05$  indicó una diferencia estadísticamente significativa diferencia.

La variable de evaluación primaria fue la comparación de la proporción de pacientes que lograron la remisión completa o parcial al final de 3, 6, 9, 12, 15, 18 y 24 meses de terapia. Las variables secundarias incluídas tiempo para lograr la remisión, la proporción de participantes en remisión a los 12 meses, la frecuencia de las recaídas y efectos colaterales. Para la evaluación de estas variables de 2 o más muestras independientes se utilizó el test de Kruskal Wallis, con la que se compararon la variable tratamiento con los diferentes desenlaces y variables relacionadas (secundarias).

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

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

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo por lo que se mantendrá en reserva en el expediente clínico y formatos de recolección de datos del estudio.

El estudio aportará información valiosa sobre el mejor esquema de tratamiento en los niños con SNCR y EGSF.

### **CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD**

No aplican en el presente estudio.

## RESULTADOS

Las características basales clínicas y bioquímicas de los 16 pacientes reclutados en el estudio se resumen en la Tabla 1.

De los 20 pacientes evaluados, 4 fueron excluidos (no cumplían los criterios de elegibilidad). Hubo 2 pérdidas durante el seguimiento, o exclusión del estudio por disminución muy significativa de la función renal, y todos los pacientes fueron incluidos en el análisis. La desviación del protocolo estuvo presente en 2 pacientes (1 en el grupo de tacrolimus y 1 en la CsA grupo) que siguió recibiendo la medicación a pesar de proteinuria en rango nefrótico a los 12 meses porque el nivel de albúmina sérica fue de 2,5 g / dl o mayor.

### CARACTERÍSTICAS BASALES

No hubo diferencias en los 2 grupos en características clínicas basales, de laboratorio e histológicas (Tabla 1). Siete pacientes (7 en el tacrolimus y 9 en el grupo de CsA) se incluyeron del cual correspondían 6 al sexo femenino y 10 al sexo masculino con una edad media de diagnóstico del síndrome nefrótico en el grupo de tacrolimus de 6.7 años(1.1 – 12.3) y en el grupo de ciclosporina de 8.2 años (1.7 –14.7) con tiempo de inicio de tratamiento entre el diagnóstico de síndrome nefrótico y el inicio de la terapia inmunosupresora con cualquiera de estos agentes en promedio de 7.3 meses (2.3–12.3) para el grupo de Tacrolimus, y para el grupo de Ciclosporina de 6.8 meses (2.4-11)

Todos los participantes al inicio del tratamiento se encontraban con síndrome nefrótico , con edema, hipoalbuminemia, hipertrigliceridemia, y proteinuria en rango nefrótico.

Se considera que las características clínicas basales y de laboratorio fueron similares entre ambos grupos.

La terapia con tacrolimus se inició a una media dosis diaria de 0,10 mg / kg (0,1 a 0,16 mg / kg), y la ciclosporina, en 5,00 mg / kg (4.07 a 05.05 mg / kg).

Las dosis respectivas en el extremo de 12 meses de terapia fueron 0,12 mg / kg / d (0,05 a 0,15 mg / kg / d) y 3.97 mg / kg / día (rango, 2,5 a 5,5 mg / kg / d). La media de los niveles valle de tacrolimus para y ciclosporina 2 semanas después de comenzar la medicación fueron 7,6 ng / ml (IC del 95%, 03.09 a 09.03, rango de 2,4 a 8,1 ng / ml) y 111 ng / ml (66 a 231 ng / ml), respectivamente.

### HISTOLOGÍA RENAL.

En los dieciséis pacientes incluidos en la muestra previo a recibir el tratamiento, se realizó una biopsia, en los que se encontró que para el grupo de tacrolimus el 57%(n=4) presentó una lesión compatible con Glomeruloesclerosis focal y segmentaria 28% (n=2) y proliferación mesangial difusa en el 14% (n=1) y en el grupo de Ciclosporina el 55%(n=5) presentaba una lesión compatible con Glomeruloesclerosis focal y segmentaria, cambios glomerulares mínimos en el 33%(n=3) y proliferación mesangial difusa en el 11%(n=1). Algo importante a mencionar es que solo en el 14%(n=1) y 11%(n=1) respectivamente presentaron lesiones tubulointerstitial que consistía en zonas de atrofia tubular, y fibrosis intersticial leve. Grafica 1.

Posterior a 12 meses de tratamiento con inhibidores de calcineurina se realizó una biopsia de control en 14 de los pacientes sin embargo en un paciente no se procesó el material histológico. En el grupo de Tacrolimus se encontró la presencia de Glomeruloesclerosis focal y segmentaria en 50% (n=3), de Glomeruloesclerosis global y focal en 33% (n=2) y cambios glomerulares mínimos en el 16%(n=1). Por otro lado en el grupo de Ciclosporina se encontró la presencia de Glomeruloesclerosis focal y segmentaria en el 25%( n=2), se observó Glomeruloesclerosis global y focal en el 37% (n=3), cambios glomerulares mínimos en el 37%(n=3). Además se encontró que el 33%(n=2) y 37% (n=3) se reportaron lesiones tubulointersticiales, principalmente fibrosis intersticial y atrofia tubular leve-moderada. En 2 pacientes en el grupo de ciclosporina reportaron cambios compatibles con nefrotoxicidad por calcineurínicos principalmente caracterizados por hialinización de la pared arterial, y vacuolización tubular, sin embargo no se pudo asociar la presencia de niveles altos de ciclosporina una vez comparado con el resto de los pacientes que recibió este mismo tratamiento (p=0.23) Grafica y tabla 2.

Variables:	Tacrolimus(n=7)	Dif	Ciclosporina (n=9)	Dif	Valor de p
Edad al diagnóstico	6.705	5.595	8.2	6.5	0.83
Edad al inicio de tratamiento	7.9	5.1	8.85	6.25	0.83
Proteinuria de 12 horas	698	656	375.5	327.5	0.83
Proteínas totales	4.15	1.05	3.9	1.12	0.18
Albumina sérica	1.25	1.05	1.45	0.95	0.18
Triglicéridos	426	426	711	522	0.18
Colesterol sérico	447.5	266.5	557.5	311.5	0.24
Glucosa	81	21	78	23	0.33
Acido Úrico	4.05	0.55	3.95	2.15	0.26
Creatinina sérica	0.4	0.3	0.35	0.15	0.26
TFGe (Schwartz)	172	76	194.5	69.5	0.26
Genero		%		%	
Femenino	4	57	2	22.3	0.41
Masculino	3	42	7	77.7	0.17
Z score Talla	-1.27	1.49	-0.4	1.21	0.27
Z score Peso	0.445	1.725	0.885	1.915	0.46
Hipertensión al diagnóstico	2	28	1	11	0.61
Tratamiento previo		%		%	
Ciclofosfamida	1	14	1	11	0.18
Lesiones histológicas		%		%	
Cambios glomerulares mínimos	2	28	3	33	0.18
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	4	57	5	55	0.42
Proliferación mesangial difusa	1	14	1	11	0.71
Cambios tubulares y lesión tubulointersticial inicial	1	14	1	11	0.71

Tabla 1. Características basales clínicas y bioquímicas de ambos grupo

Lesiones histológicas pretratamiento								
	GEFS	%	CGM	%	PMD	%	Total	Daño tubulointersticial
<b>Tacrolimus</b>	4	57	2	28	1	14	7	1
<b>Ciclosporina</b>	5	55	3	33	1	11	9	1
	9		5		2		16	2

Tabla 2 Lesión histologica previa al tratamiento GEFS Glomeruloesclerosis focal y segmentaria, CGM Cambios Glomerulares minimos, PMD Proliferación mesangial difusa.

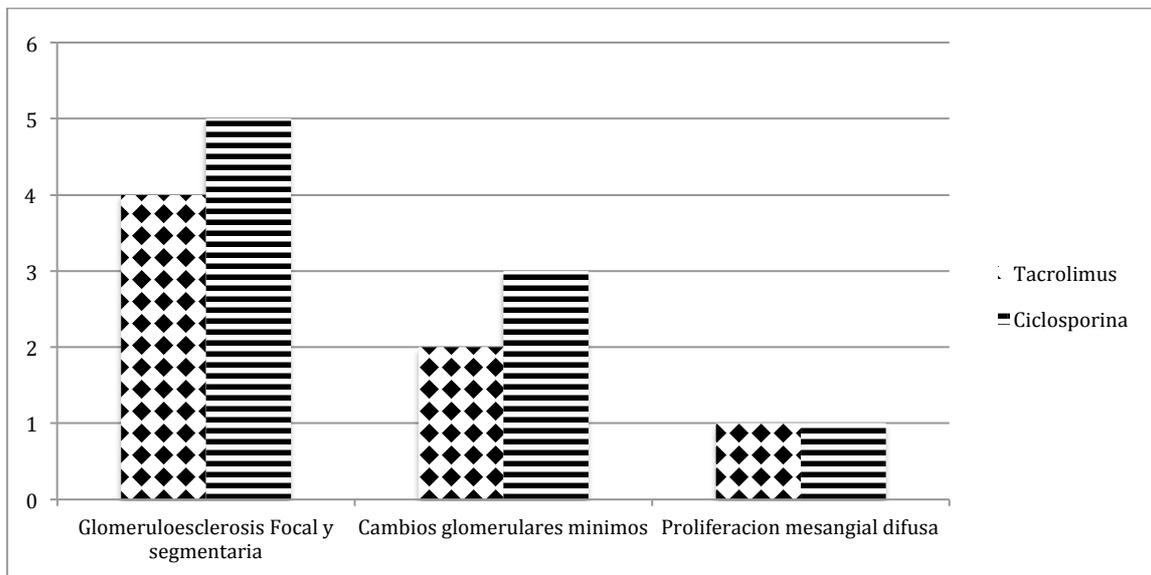


Ilustración 1 Formas histologicas pre-tratamiento

Lesiones histológicas post- tratamiento								
	GEFS	%	CGM	%	GGF	%	Total	Daño tubulointersticial
<b>Tacrolimus</b>	3	50	1	33	2	16	6	2
<b>Ciclosporina</b>	2	25	3	37	3	37	8	3
	5		4		2		16	5

Tabla 3 Lesiones histologica posterior al tratamiento GEFS Glomeruloesclerosis focal y segmentaria, CGM Cambios Glomerulares minimos, GGF Glomeruloesclerosis global y focal.

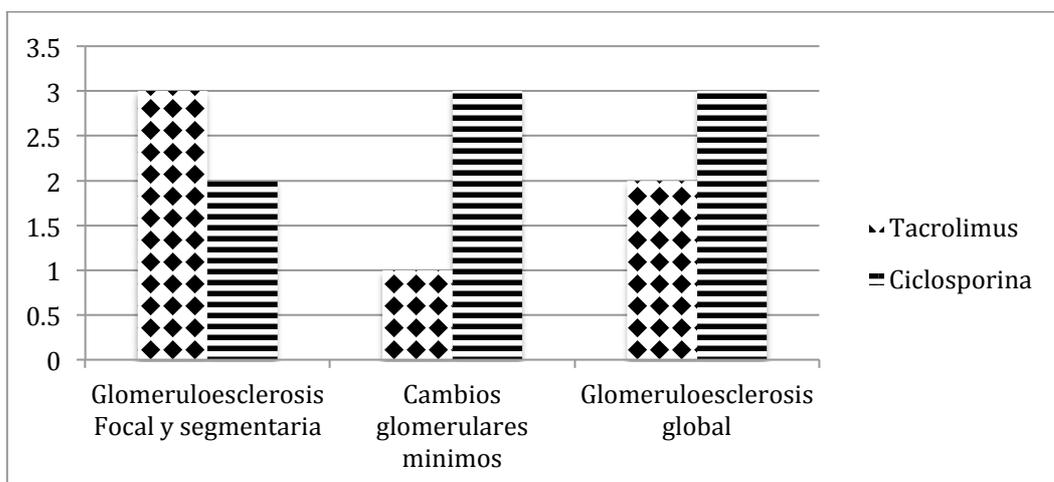


Ilustración 2 Lesiones histologicas post tratamiento

<b>Respuesta al tratamiento</b>					
	3 meses	<b>Pearson Chi-Square</b>	<b>,423a</b>	<b>p</b>	<b>,809</b>
		Tacrolimus	%	Ciclosporina	%
<b>Remisión completa</b>	4	57.14	4	44.44	
<b>Remisión parcial</b>	2	28.57	4	44.44	
<b>No remisión</b>	1	14.29	1	11.11	
		7		9	
	6 meses	<b>Pearson Chi-Square</b>	<b>3,810a</b>	<b>p</b>	<b>,149</b>
		Tacrolimus	%	Ciclosporina	%
<b>Remisión completa</b>	6	85.71	6	66.67	
<b>Remisión parcial</b>	0	0.00	1	11	
<b>No remisión</b>	1	14.29	2	22.2	
		7		9	
	12 meses	<b>Pearson Chi-Square</b>	<b>,163a</b>	<b>p</b>	<b>,687</b>
		Tacrolimus	%	Ciclosporina	%
<b>Remisión completa</b>	6	85.71	7	77.78	
<b>Remisión parcial</b>	0	0.00	0	0.00	
<b>No remisión</b>	1	14.29	2	22.22	
		7		9	
	18 meses	<b>Pearson Chi-Square</b>	<b>,830a</b>	<b>p</b>	<b>,660</b>
		Tacrolimus	%	Ciclosporina	%
<b>Remisión completa</b>	4	57.14	6	66.67	
<b>Remisión parcial</b>	1	14.29	1	11.11	
<b>No remisión</b>	2	28.57	2	22.22	
		7		9	
	24 meses	<b>Pearson Chi-Square</b>	<b>1,913a</b>	<b>p</b>	<b>,384</b>
		Tacrolimus	%	Ciclosporina	%
<b>Remisión completa</b>	4	57.00	4	44.40	
<b>Remisión parcial</b>	2	28.00	1	11.11	
<b>No remisión</b>	1	14.00	4	44.40	
		7		9	
	30 meses	<b>Pearson Chi-Square</b>	<b>2,349a</b>	<b>p</b>	<b>,309</b>
		Tacrolimus	%	Ciclosporina	%
<b>Remisión completa</b>	3	60.00	5	55.00	
<b>Remisión parcial</b>	1	20.00	0	0.00	
<b>No remisión</b>	1	20.00	4	44.00	
		7		9	
	36 meses	<b>Pearson Chi-Square</b>	<b>3,630a</b>	<b>p</b>	<b>,163</b>
		Tacrolimus	%	Ciclosporina	%
<b>Remisión completa</b>	3	60.00	4	44.00	
<b>Remisión parcial</b>	0	0	1	11.00	
<b>No remisión</b>	2	40.00	4	44.00	
		5		9	

Tabla 4 Respuesta de acuerdo al tipo de tratamiento, por cohortes a los 3,6,12,18,24, y 36 meses

## RESPUESTA AL TRATAMIENTO:

Se evaluó la respuesta a corto plazo y largo plazo con la terapia con ciclosporina o tacrolimus de acuerdo con los resultados de los pacientes dentro de un intervalo de 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36 meses.

Los resultados se resumen en la Tabla 5. En el tratamiento a corto plazo Tacrolimus pareció ser mejor de Ciclosporina en la inducción de la remisión con SNCR con remisión completa en 57% y 44% a los tres meses. Y a los 6 meses de 85% y de 66%. Sin embargo no hubo diferencia significativa en resultado se encontró entre la ciclosporina y la terapia tacrolimus ( $X^2$ : .423 p:0.809 y  $X^2$  3,810, p: 0.149 ) y se obtuvo remisión parcial en el 28% y 44% pero de nuevo esta diferencia no fue significativa. Además el porcentaje de no remisión fue el mismo en ambos grupos. A los 12 meses de tratamiento el porcentaje de remisión completa fue de 85% en el grupo de tacrolimus y de 77% en el grupo de ciclosporina, y de no remisión del 14% y 22% respectivamente sin diferencia significativa documentada. (P  $X^2$  0,163<sup>a</sup>, p: 0,687).

En la comparación a largo plazo se presentó el deterioro de la función renal progresiva a pesar de la modificación de la dosis y suspensión del tratamiento en el grupo de tacrolimus, que no fue reversible, por lo que fue excluido del análisis posterior. Y se encontró que a 24 meses la remisión completa del síndrome nefrótico en el grupo de pacientes con tacrolimus fue de 57%, y 44% para ciclosporina siendo la diferencia no significativa. Remisión parcial 28% y 11% respectivamente, sin embargo si se encontró que en cuanto al porcentaje que no presentó remisión en el grupo de tacrolimus solo fue del 14%, y en el grupo de ciclosporina del 44% por lo que en dos pacientes a pesar de cambiar de rama de tratamiento se mantuvieron con falta de respuesta al tratamiento. ( $X^2$ :1,913<sup>a</sup>, p:0,384)

A los 36 meses de seguimiento se encontró que a pesar de la suspensión del tratamiento el 60% mantuvieron remisión, sin recaídas y con 40% no remitidos a pesar de reiniciar el tratamiento. En el grupo de ciclosporina 44% persistieron con remisión completa, en el 11% se encontraba con remisión parcial por presencia de recaída y el 44% persistió sin remisión. No se encontró una diferencia significativa entre ambos grupos. ( $X^2$ : 3,630<sup>a</sup> p: 0,163)

## RECAÍDAS

De los 6 pacientes en remisión completa del grupo de tacrolimus en un año, solo 2 pacientes presentaron recaída que posteriormente respondieron a la terapia con adecuada remisión, sin embargo en el seguimiento a 2 y 3 años al presentar de nuevo recaídas ya no alcanzaron a presentar remisión posterior, (ambos pacientes presentaban histología compatible con glomeruloesclerosis global y focal en la biopsia con atrofia tubular y fibrosis intersticial) Se categorizó a los pacientes en 3 grupos los que presentaron no recaídas, los que presentaron menos de 3 recaídas y más de 3 recaídas por año. En las tablas 6 y 7 se presentan los resultados.

Una mayor proporción de los pacientes que recibieron ciclosporina experimentaron recaídas en comparación con tacrolimus (Pearson  $X^2$  1,165<sup>a</sup> P: 0,04). La duración media de la terapia en el

momento de la recaída fueron de 31 semanas (rango, 32 a 44 semanas) en el grupo de tacrolimus y 18 semanas (rango, 12 a 40 semanas) en el grupo de ciclosporina.

Los niveles valle de medicamentos en la recaída fueron 4.2 ng / ml (rango, 2.2 a 8.2 ng / ml) y 107.4 ng / ml (rango, 27,7 a 166 ng / ml) para tacrolimus y Ciclosporina, respectivamente. Estos niveles fueron similares a los de pacientes sin recaídas. Sin ser significativo ni poder demostrarse asociación válida.

Primer año	N	No recaída	<3 recaídas	>3recaídas	Total
Tacrolimus	7	4	2	1	7
Ciclosporina	9	3	4	2	9
	7		9		16
Pearson Chi-2		1,165a	p		,040

Tabla 6. Recaídas en el primer año de seguimiento

Segundo año	N	No recaída	<3 recaídas	>3recaídas	Total
Tacrolimus	6	3	2	1	7
Ciclosporina	9	3	4	2	9
	7		9		16
Pearson Chi-2		,236a	p		,280

Tabla 7 Recaídas en el segundo año de seguimiento.

## EFFECTOS ADVERSOS

La Tabla 5 resume los efectos adversos reportados en ambos grupos. Se encontró que la nefrotoxicidad fue el efecto secundario más importante visto en ambos grupos.

Después de 12 meses de terapia, la tasa de filtración glomerular estimada disminuyó significativamente en ambos grupos; diferencias entre los grupos no fueron significativas (P:0.43). Aunque los participantes en ambos grupos mostraron una disminución significativa en la niveles de colesterol, la disminución fue mayor en los que recibieron tacrolimus.

En total 3 pacientes en el grupo de ciclosporina presento nefrotoxicidad , evidenciando que con la disminución de la dosis del fármaco se corroboró que la creatinina sérica niveles regresaran a sus concentraciones anteriores en un periodo de 10-19 días. Se evidenciaron cambios en solo dos pacientes compatibles con nefrotoxicidad en las muestras de biopsias a los 12 meses. . En grupo de tacrolimus se presento en un paciente y no se corroboró en el estudio histológico. Esta diferencia fue significativamente mayor en Ninguno de los pacientes en el mostró nefrotoxicidad reversible o irreversible. Cabe resaltar que la presencia de hirsutismo fue significativamente mayor en pacientes que recibían ciclosporina (P: 0.001).

Se observó la presencia de hipertensión en 33% y 20% respectivamente que se manejaron con propranolol, enalapril, y prazosin. La presencia de hirsutismo en los pacientes fue significativamente mayor en el grupo de ciclosporina, y no se reportó que fueran mayor a grado 1.

Reacciones adversas	Ciclosporina(n=9)	Tacrolimus(n=7)	p
<b>Nefrotoxicidad</b>	3	1	0.043
<b>Síntomas gastrointestinales</b>	1		0.65
<b>Hirsutismo</b>	3		0.001
<b>Intolerancia a la glucosa</b>	2	1	0.12
<b>Infecciones severas</b>	2	1	0.31
<b>Infecciones leves</b>	4	5	0.45
<b>Hipertensión</b>	3	2	0.67

Tabla 8 Reacciones adversas

## DISCUSIÓN.

Este es un estudio descriptivo, retrospectivo el primero en realizarse en población pediátrica mexicana que compara la eficacia y seguridad de tacrolimus y ciclosporina en pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente.

Si bien la estandarización de la muestra población estudiada fue similar, una proporción no significativa de los participantes tenían el antecedente de haber tenido respuesta al tratamiento con ciclofosfamida IV. Se realizó un control histológico que reportó lo que en la literatura se encuentra descrito siendo la Glomeruloesclerosis focal y segmentaria como la lesión más frecuente en este particular grupo de pacientes presentándose en 56% de la muestra total.

Si bien el resultado primario fue similar en los pacientes que recibieron tratamiento con tacrolimus y ciclosporina, con diferencias estadísticamente significativas únicamente encontrados en algunas variables secundaria

Al final de 6 meses, completos y remisiones parciales se observaron en 85% y 77% de los pacientes tratados con tacrolimus y ciclosporina, respectivamente.

Al final de los 12 meses de terapia, la probabilidad de no alcanzar remisión completa o parcial fue del 14,2% en el grupo de tacrolimus y 22,2% en el grupo de ciclosporina. Nuestros resultados indican que la terapia con tacrolimus o ciclosporina es comparable en la inducción completa y en la remisión parcial en la mayoría de los pacientes con SNCR. Aunque no todos experimentaron una remisión completa, creemos que la presencia de incluso respuesta parcial es útil en el largo plazo.

En la literatura se han reportado tasas de respuesta similares, que van desde 49%-70% se han reportado después de la terapia con ciclosporina y esteroides. (7,10) que coincide con el porcentaje alcanzado en nuestra muestra. Y en el grupo de tacrolimus coincide con lo demostrado con Loeffler y colaboradores (22) donde el reportó remisión completa en 81% y parcial de 13% en pacientes tratados con tacrolimus y esteroides.

En los estudios comparativos de ambos tratamientos Wang y cols (43) reportó que de 6 meses de terapia, la remisión completa se ha visto en 84,6% (22/26) y 37,5% (3/8) de SCRS en pacientes tratados con tacrolimus y ciclosporina respectivamente. Lo que indicó que la terapia con tacrolimus es más eficiente que ciclosporina en la inducción de la remisión completa a corto plazo. Situación

que no se observo en nuestro estudio ya que en nuestra muestra se observo mayor eficacia de la ciclosporina que la reportada por estos autores.

En informes anteriores sugieren que el 10% al 76% de los pacientes experimentan una recaída después de la suspensión del tratamiento. (45) Sin embargo, hay poca información acerca de la ocurrencia de recaídas durante la terapia.

En el análisis de Choudhry et al (42), donde se comparaba ambos tratamientos, el 20% de los participantes que recibieron tacrolimus experimentaron recaída y los que recibieron ciclosporina hasta 56%. En nuestra muestra hasta 42% de los pacientes presentaron una recaída, y mas de tres en el 14% en el grupo de tacrolimus y para el grupo de ciclosporina de hasta 66% y mas de tres hasta en 22%.

Los resultados del presente estudio muestran que la tasa de recaída durante el tratamiento fue significativamente mayor con ciclosporina en comparación con tacrolimus, que coincide con los hallazgos antes reportados. La mayor parte de los pacientes que presentaron recaída tuvieron como desencadenante un evento de infección de vías aéreas superiores respiratorio superior y las estas recaídas respondían a tratamiento con corticosteroides diarios.

Los beneficios relativos a largo plazo de tacrolimus en comparación con ciclosporina a este respecto deben ser examinados más ya que al comparar los niveles de colesterol sérico y triglicéridos fue significativamente menor en el grupo de tacrolimus, no se puede determinar asociación ya que en el grupo de ciclosporina fue mayor el numero de recaídas.

Otra consideración muy importante es que a pesar de que tanto ciclosporina como tacrolimus pueden causar nefrotoxicidad y causar lesiones tales como daño tubulointerstial. En nuestro estudio, hemos identificado cuatro pacientes que cursaron con elevación en la creatinina sérica basal > 25% lo cual se definió como nefrotoxicidad, 3 de estos correspondieron al grupo de ciclosporina y en dos de estos se encontraron daños histológicos compatibles( enfermedad arterial, fibrosis tubulointerstial en cordón, atrofia tubular, con algunas vacuolizaciones) comparado con los resultados de Choudhry et al [43], la incidencia de nefrotoxicidad en nuestro estudio fue mucho menor en el grupo de tacrolimus (1/7 nuestro estudio versus 8/21). La razón de esta diferencia significativa en la incidencia de nefrotoxicidad entre ambos estudios no se puede determinar ya que la muestra de nuestro estudio es mucho menor, y algo que se encontró en ambos fue que al momento de buscar asociación entre los niveles y la presencia de elevación no se encontró diferencia con respecto a los que no tenían toxicidad. Y en todos los casos esta elevación fue reversible con la disminución de la dosis del fármaco en un 20-30%.

Los relativos beneficios a largo plazo de tacrolimus en comparación con ciclosporina se reflejan en la presencia de menos reacciones adversas, aunque solo la presencia de hirsutismo tuvo significación estadística. No se observaron alteraciones en cuanto al peso o talla entre ambos grupos cuando se comparo el zscore al inicio y al final del tratamiento en ambos grupos.

En cuanto a la presencia de otras reacciones adversas no se encontraron diferencias significativas. No se reportaron reacciones severas que contraindicaran el uso del fármaco . Únicamente en los pacientes que presentaron infecciones severas se suspendió el fármaco en el periodo agudo en dos de los pacientes.

## **CONCLUSIONES.**

La importancia de este estudio radica en conocer si existe o no diferencia al utilizar ciclosporina o tacrolimus en el tratamiento de pacientes pediátricos con síndrome nefrótico corticorresistente y se puede concluir lo siguiente de acuerdo a los resultados:

La terapia con tacrolimus o ciclosporina en combinación con dosis bajas de esteroides demuestra una eficacia similar en la inducción de remisión completa y parcial en una proporción muy considerable de pacientes con SNCR, ya que se observó remisión completa hasta en el 85% y 77% respectivamente. Sin embargo se observó una resistencia al tratamiento tardía en la misma proporción en ambos grupos ya que solo el 60% y el 55% permanecieron remitidos después de tres años de seguimiento, siendo no significativa la diferencia entre ambos tratamientos.

Aunque los pacientes que reciben tacrolimus mostraron tasas de recidiva más baja, y significativamente menores en el primer año de tratamiento , la tasa de recaídas en los años subsecuentes son iguales, sin mostrar mayor efectividad en inducir la remisión a 2 y 3 años. Se observó que los pacientes en el grupo de tacrolimus, tienen menor incidencia de nefrotoxicidad ya que solo se presentó en el 14%, cuando se comparó con el grupo de ciclosporina que fue del 33%. Aunque es importante mencionar que se documentó una disminución significativa de la tasa de filtrado glomerular con respecto a la estimada previo al tratamiento en ambos grupos se documentó que fue similar. Y tampoco se encontró diferencias significativas en cuanto a la presencia de niveles valle del fármaco mayores con mayor disminución en el filtrado glomerular, o los eventos de nefrotoxicidad.

Los niveles sanguíneos de colesterol y triglicéridos también fueron significativamente menores en el grupo de tacrolimus, así como la falta de efectos secundarios cosméticos como el hirsutismo.

La terapia con tacrolimus puede considerarse una alternativa terapéutica equiparable en efectividad con la ciclosporina, en el tratamiento del síndrome nefrótico corticorresistente en pacientes pediátricos. Es un fármaco que ofrece la ventaja de ser menos nefrotóxico, produce menos reacciones adversas cosméticas, y probablemente a largo plazo mejore el riesgo cardiovascular al tener menos frecuencia de dislipidemias, que aumentan el riesgo cardiovascular, a largo plazo.

Son necesarios estudios aleatorizados, prospectivos, multicéntricos y con el poder estadístico suficiente y se requiere de un seguimiento más prolongado para confirmar los beneficios relativos de la terapia con estos agentes. También es importante examinar si la remisión inducida con tacrolimus o ciclosporina persiste aun suspendido el tratamiento y las alteraciones a largo plazo con el uso de estos agentes.

## LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

La principal limitación de este estudio fue que se reclutaron pequeño número de pacientes con SNCR, reduciendo así su validez y la fuerza de las conclusiones. No es un estudio prospectivo, y con aleatorización que es el estudio con mayor validez para determinar eficacia en un tratamiento por el sesgo de selección que puede aparecer. La población de estudio fue compuesto por clínica e histológicamente heterogéneos pacientes de un solo centro con un seguimiento corto. Los datos fueron obtenidos del expediente clínico, de donde la valoración de los pacientes fue hecha por diferentes médicos, por lo que los hallazgos clínicos tienen un alto riesgo de variabilidad interobservador. El monitoreo de los niveles farmacológicas no fue riguroso.

Aunque es bien conocido el beneficio obtenido de la remisión total o parcial de para reducir el riesgo de la enfermedad renal progresiva, los beneficios y la seguridad de estos fármacos a largo plazo no se examinó.

## CRONOGRAMA

	2013								2014						
	MAY	JUN	JUL	AGOS	SEPT	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL
Captura de paciente	X	X	X	X	X	X	X	X	X						
Análisis										X	X	X	X	X	
Presentación y difusión de resultados finales												X	X	X	X

## 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. 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.
3. Meyrier A. Nephrotic focal segmental glomerulosclerosis in 2004: an update. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19: 2437-44.
4. 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.
5. Bajpai A, Bagga A, Hari P, Dinda A, Srivastava RN. Intravenous cyclophosphamide in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2003; 18: 351-6.
6. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol*. 1996; 10: 590-3.
7. Meyrier A, Simon P, Perret G, Condamine-Meyrier MC. Remission of idiopathic nephrotic syndrome after treatment with cyclosporine A. *Br Med J*. 1986; 292: 789-92.
8. 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.
9. Niaudet P, Habib R. Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis. *J Am Soc Nephrol*. 1994; 5: 1049-56.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Gellermann J, Querfeld U. Frequently relapsing nephrotic syndrome: treatment with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol*. 2004; 19: 101-4.

16. Briggs WA, Choi MJ, Scheel PJ. Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am J Kidney Dis.* 1998; 31: 213-7.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. McCauley J, Shapiro R, Ellis D, Igdal H, Tzakis A, Tarzl TE. Pilot trial of FK 506 in the management of steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transpl.* 1993; 8: 1286-90.
21. Segarra A, Vila J, Pou L, Majo J, Arbos A, Quiles T, Piera LL. Combined therapy of tacrolimus and corticosteroids in cyclosporin-resistant or –dependent idiopathic focal glomerulosclerosis: a preliminary uncontrolled study with prospective follow-up. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17: 655-62.
22. Loeffler K, Gowrishankar M, Yiu V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19: 281-7.
23. Crew RJ, Radhakrishnan J, Apel G. Complications of the nephrotic syndrome and their treatment. *Clin Nephrol.* 2004; 62: 245-59.
24. Leonard MB, Feldman HI, Shults J, Zemel BS, Foster BJ, Stallings VA. Long-term, high-dose glucocorticoids and bone natural content in childhood glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *N Engl J Med.* 2004; 351: 868-75.
25. Karaaslan BN, Emre S, Sirin A, Bilge I. Biochemical bone markers in nephrotic children. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19: 869-74.
26. Foster BJ, Shults J, Zemel BS, Leonard MB. Interactions between growth and body composition in children treated with high-dose chronic glucocorticoids. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80: 1334-41.
27. Buttgereit F, Burmester GR, Lipworth BJ. Optimised glucocorticoid therapy: the sharpening of an old spear. *Lancet.* 2005; 365: 801-4.
28. Management of severe malnutrition: a manual for physicians and other senior health workers, WHO, Geneva 1999. [www.who.int/nutrition/publications/malnutrition/en/index.html](http://www.who.int/nutrition/publications/malnutrition/en/index.html) (Accessed on November 17, 2009).
29. Krebs NF, Jacobson MS. Prevention of pediatric overweight and obesity. *Pediatrics.* 2003; 112: 424-30.
30. Velásquez JL. Hipertensión arterial en niños y adolescentes. México: Intersistemas; 2005.
31. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004; 114 (Parte 2 de 3): 555-577.

32. Danovitch GM. Immunosuppressive medications and protocols for kidney transplantation. En: Danovitch GM, ed. Handbook of kidney transplantation. Fourth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 72-134.
33. George J. Schwartz, MD, Luc P Brion, MD y Adrian Spitzer, MD. Uso de la concentración plasmática de creatinina para estimar el índice de filtración glomerular en lactantes, niños y adolescentes *Clinic Pediatr Norteam* 1987;3:615-636.
34. Brown GW. Sample size. *Am J Dis Child*. 1988; 142: 1213-5.
35. Nozu K, Iijima K, Sakaeda T, et al. (2005) Cyclosporin A absorption profiles in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 20: 910-913.
36. Filler G. (2005) How should microemulsified Cyclosporine A (Neoral) therapy in patients with nephrotic syndrome be monitored? *Nephrol Dial Transplant* 20: 1032-1034.
37. Medeiros M, Perez-Urizar J, Pedraza-Chaverri J, Castañeda-Hernández G, Muñoz R. (2001) Pharmacokinetics of Cyclosporin in Rats with Experimental Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 12: A3568.
38. Medeiros M, Perez-Urizar J, Mejía-Gaviria N, Castañeda-Hernández G, Muñoz AR. Decreased cyclosporin exposure during remission of nephrotic syndrome. *Sometido a Pediatric Nephrology*, aprobación condicionada a modificaciones jun-06.
39. Vhrovac B, Sarapa N, Bakran Y, et al. (1995) Pharmacokinetic changes in patients with oedema. *Clin Pharmacokinet* 28: 405-418.
40. Büscher AK, Kranz B, Büscher R, Hildebrandt F, Dworniczak B, Pennekamp P, Kuwertz-Bröking E, Wingen AM, John U, Kemper M, Monnens L, Hoyer PF, Weber S, Konrad M Immunosuppression and renal outcome in congenital and pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(11):2075.
41. Gulati A, Sinha A, Gupta A, Kanitkar M, Sreenivas V, Sharma J, Mantan M, Agarwal I, Dinda , Hari P, Bagga A Treatment with tacrolimus and prednisolone is preferable to intravenous cyclophosphamide as the initial therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome.. *Kidney Int*. 2012 Nov;82(10):1130-5.
42. Choudhry S, Bagga A, Hari P, Sharma S, Kalaivani M, Dinda A Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial.. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(5):760.
43. Wang W, Xia Y, Mao J, Chen Y, Wang D, Shen H, Fu H, Du L, Liu Treatment of tacrolimus or cyclosporine A in children with idiopathic nephrotic syndrome. *A Pediatr Nephrol*. 2012;27(11):2073.
44. Lombel RM, Hodson EM, Gipson DS, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(3):409.

45. Segarra A, Vila J, Pou L, et al: Combined therapy of tacrolimus and corticosteroids in cyclosporin-resistant or -dependent idiopathic focal glomerulosclerosis: A preliminary uncontrolled study with prospective follow up. *Nephrol Dial Transplant* 17:655-662, 2002