

11237



Universidad Nacional 36
Autónoma de México 22j

Instituto Mexicano del Seguro Social

APLICACION DE CICLOFOSFAMIDA EN NIÑOS
CON SINDROME NEFROTICO SIN RESPUESTA
A CORTICOSTEROIDES.

T E S I S

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE

PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA

DR. JUAN MARTIN DIAZ RAMIREZ



I. M. S. S.

Ciudad Obregón, Sonora

Enero 1990



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 está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

I N D I C E

RESUMEN	01
INTRODUCCION	03
MATERIAL Y METODOS	06
RESULTADOS	08
DISCUSION	17
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	18
BIBLIOGRAFIA	20

RESUMEN:

Se tomaron 13 pacientes de edad pediátrica portadores de síndrome nefrótico primario que , previa biopsia renal, se comprobó que histología compleja, y que no habían tenido remisión al uso de corticosteroides de acuerdo a esquema propuesto por ISKDC. Se les aplicó ciclofosfamida (CPM) a 1 gr/m² SCT dosis única intravenosa y se valoró remisión. La remisión se tomó como efectiva si era menos de 40 mg/m²SCT/hora en cuanto a la proteinuria de 24 horas. Encontramos reducción importante de la proteinuria en todos nuestros pacientes que entraron en remisión (p< 0.05) que, en total, fueron 8; correspondiendo al 61.5%. El tiempo registrado para lograr remisión después de aplicada la CPM fué de promedio de 6.5 meses. No encontramos significación estadística entre CPM y la elevación de la tasa de filtración glomerular (TFG) con p> 0.5; pero en 3 pacientes que remitieron si hubo mejoramiento de su TFG. Dos de los pacientes que no entraron en remisión evolucionaron a insuficiencia renal crónica (IRC) y eran portadores de glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GESF). Las complicaciones más frecuentes fueron las infecciosas y de éstas son I.V.U. diarrea, neumonía y peritonitis.

gérmenes capsulados y Gram negativos. El resultado de nuestro trabajo es alentador, sin embargo, debemos aclarar que la muestra es pequeña y el período de vigilancia es corto (promedio de 14 meses, con rango de 16 meses), por lo que recomendamos mayor muestra y tiempo de vigilancia. También observamos mínimos efectos tóxicos de la CPM aplicada de ésta manera.

INTRODUCCION:

-Desde la década de los 70's se ha involucrado un mecanismo inmunológico que trata de explicar la etiología del síndrome nefrótico. El elemento de prueba con mayor peso es la sorprendente respuesta que éstos pacientes presentan al manejo de corticosteroides y a ciertos agentes inmunosupresores. (1,2,3).

-Se ha clasificado el síndrome nefrótico en primario o idiopático (cuando existe una enfermedad glomerular primaria) y secundario si es que aparece como parte de una enfermedad sistemática conocida o proviene de una causa evidente, tal como un medicamento (4).

-Las lesiones glomerulares que se asocian al síndrome nefrótico primario (SNP) son: síndrome nefrótico de cambios mínimos (SNCM), glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GESF), glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP), glomerulonefritis membranosa (GNM), glomerulonefritis proliferativa (GNP), glomerulonefritis con proliferación mesangial (GNPM) y otras menos comunes. El más alto porcentaje corresponde a SNCM en 92% de los casos (2,4,5).

-El manejo con corticosteroides para SNCM es de primera elección, se utiliza prednisona a dosis diaria de 60 mg/m²SCT

por 4 semanas, seguida de otras 4 semanas a dosis alterna de 40 mg/m²SCT/día, éste esquema propuesto por el ISKDC (Estudio Internacional para las Enfermedades Renales en Niños) induce remisión hasta 94% de los pacientes con SNCM (4). Para las formas de síndrome nefrótico con lesiones más severas o histología compleja el uso de corticoesteroides no ha dado buenos resultados. Si éstos pacientes con histología compleja se dejan evolucionar sin manejo se ha observado una remisión espontánea hasta un 25% (6). En algunos pacientes, particularmente aquellos con GESF, se han ensayado terapias con inhibidores de la enzima convertasa de angiotensina, con inhibidores de prostaglandinas y con inhibidores de agregación plaquetaria, con la intención de reducir la intensidad de la proteinuria con resultados alentadores (6,7,8). La ciclofosfamida, del grupo de alquilantes, sigue utilizándose para pacientes con SN de histología compleja; en distintos estudios se informan respuestas satisfactorias que varían entre 51 y 56% en dosis variables por vía oral y en tiempo de 8 semanas (6,9). Un gran inconveniente de las dosis prolongadas con éste fármaco son sus efectos colaterales observados: linfopenia, alopecia, cistitis hemorrágica, asociación con neoplasias, razones que pueden contraindicar o ser motivo de suspensión sobre su uso (10,11).

Desde el inicio de los 80's algunos grupos médicos prefieren el uso de ciclofosfamida en bolo único IV para el manejo de SN con histología compleja, considerándolo menos tóxico, la dosis es de 1 gr./m²SCT/dosis única, similar a la usada para cada bolo en nefritis lúpica (12); uno de esos grupos médicos es canadiense y otro el de Nefrología Pediátrica, CMO, IMSS (trabajos no publicados, comunicación personal).

Otro inmunosupresor que en años se ha estado utilizando es Ciclosporina, que actúa bloqueando la interleucina 1, la interleucina 2 y así evita la producción de linfotoxinas, involucradas éstas en la fisiopatología del SNP. Se han hecho estudios con respuestas alentadoras, las cuales varían de 66 a 75% de remisiones en pacientes en que ha fallado la terapéutica ensayada con otros inmunosupresores. Como inconvenientes tenemos que las muestras son pequeñas y el alto costo del medicamento (13,14,15,16).

-El objetivo de nuestro estudio es cuantificar la efectividad de la ciclofosfamida, en una sola dosis, aplicada intravenosa para inducir la remisión de la proteinuria en pacientes con SN de histología compleja, los cuales no tuvieron respuesta al uso de corticoesteroides y además establecer el porcentaje de pacientes que lograron remisión.

MATERIAL Y METODOS:

-Nuestro estudio es observacional prospectivo, comparativo y longitudinal. Se realizó en el CMN NO. IMSS, Cd Obregón, Sonora, México, en el servicio de Nefrología Pediátrica. El período del estudio fué de marzo de 1987 a enero de 1990.

-Se capturaron 13 pacientes, todos de edad pediátrica de los cuales 8 del sexo masculino y 5 del femenino; las edades del inicio del síndrome nefrótico fueron en promedio de 4.5 años, con rango de 6 años.

-Para entrar al estudio reunieron los siguientes requisitos:

a) Diagnóstico de SN primario y edad pediátrica.

b) Sin respuesta al uso de prednisona con esquema propuesto por el ISKDC.

c) Biopsia renal con resultado de histología compleja (más allá que de cambio mínimos).

Las variables observadas y cuantificadas fueron:

1) Proteinuria de 24 horas, antes y después de la aplicación de ciclofosfamida a 1 gr/m²SCT/ dosis en bolo intravenoso.

2) Tiempo transcurrido entre la aplicación de ciclofosfamida y el logro de la remisión.

3) TFG antes y después de aplicación de ciclofosfamida.

4) Complicaciones agregadas al síndrome nefrótico.

5) Efectos indeseables inherentes al uso de ciclofosfamida.

6) Indicaciones para la práctica de biopsia renal en los 13 pacientes.

7) resultado de estas biopsias renales

El tiempo de vigilancia en promedio fue de 14 meses, con un rango fde 16 meses. Para considerar remisión tomaron valores de proteinuria por abajo de 40 mg/m²SCT/hora. El cálculo de la tasa de filtración glomerular (TFG) se realizó con estimación, por niveles séricos de creatinina y talla (17). El tratamiento estadístico de las variables cuantificables (proteinuria y TFG) se realizó con "t" de students para grupos pareados. Las variables no cuantificables se les realizaron medidas de dispersión y de tendencia central.

-Todos los pacientes se ingresaron al hospital para aplicación de ciclofosfamida y el seguimiento posterior se realizó por consulta externa.

RESULTADOS:

-Observamos reducción importante de la proteinuria en todos los pacientes de nuestro estudio después de la aplicación de ciclofosfamida. Antes de ciclofosfamida (CPM) el promedio de proteinuria era de 431 mg/m²SCT/hora y después fueron de 121 (p < 0.05), (fig. 1).

8 de nuestros pacientes (61.5%) lograron remisión total del síndrome nefrótico. El tiempo entre la aplicación de CPM, y el logro de remisión en éstos pacientes fue en promedio de 6.5 meses, con rango de 6.5 meses. (fig. 2).

Los valores obtenidos de TFG antes (92.8 ml/ 1.73m²SCT) y después (99.5 ml/min/1.73 m²SCT) de aplicación de CPM, no tuvieron diferencia estadísticamente significativa (p > 0.5) (fig. 3).

-En lo referente a las complicaciones tenemos que la infección de vías urinarias (IVU) representa el mayor número con 54%, le siguen diarrea (46%), neumonía (31%), hematuria (31%), hipertensión arterial (HTA) con 31%, peritonitis (31%) y evolucionaron a insuficiencia renal crónica (IRC) el 16% (fig. 4).

-LOS efectos indeseables inherentes a la CPM fueron: vómitos en 23% y alopecia en 23% (fig. 5).

-Las indicaciones para practicar biopsia renal antes de aplicación de CPM fueron 2: a) Recaídas múltiples (69%) y b)

Corticorresistencia (31%), ambos
criterios de acuerdo a ISKDC (fig. 6).
-Los resultados de las biopsias renales
fueron: GESF con 69.2%, GNPM en 15.4%,
GNM en 7.7% y GNMP en 7.7% (fig. 7)

FIGURA 1.

PROTEINURIA DE 24 HORAS (mg./m²SCT/día)

PACIENTE	INICIAL	FINAL
01	256	4
02	220	2
03	236	314
04	666	2
05	56	20
06	216	15
07	1076	612
08	284	20
09	250	15
10	1800	119
11	316	361
12	144	2
13	82	82
TOTAL	5602	1568
	X = 431	X = 121

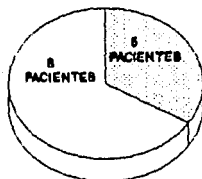
FIGURA 24.
 *TIEMPO ENTRE APLICACION DE CPM Y REMISION

PACIENTE	RESUESTA (meses)	NO RESUESTA
01	7	
02	3	
03	0	XXXX
04	9	
05	4	
06	6	
07	0	XXXX
08	7	
09	6	
10	0	XXXX
11	0	XXXX
12	10	
13	0	XXXX
TOTAL	82	

8 - 60

7 - 60

FIGURA 25.
 PORCENTAJES DE RESPUESTA Y NO RESPUESTA



NO RESPUESTA 38.5%
 SI RESPUESTA 61.6%

FIGURA 3:
TFG ANTES Y DESPUES DE CPM (ml/min/1.73m2SCT)

PACIENTE	ANTES	DESPUES
01	63.8	121.8
02	69.8	72.3
03	85.2	19.6
04	16.1	182.4
06	16.5	74.6
06	72.7	132.9
07	201.2	84.2
08	188.3	191.8
09	39.1	47.9
10	179.3	92.2
11	67.5	17.7
12	95.9	144.2
13	111.5	111.5
TOTAL	1208.9	1293.1
	X- 92.8	X- 99.5

FIGURA 4

**'COMPLICACIONES ASOCIADAS A SINDROME NEFROTICO
EN NUESTROS PACIENTES'**

PACIENTE	HEMATURIA	HTA	IVU	DIARREA	PERITONITIS	NEUMONIA	IRC
01	X	X	X	X			
02							
03		X	X	X	X		X
04			X	X		X	
05			X			X	
06					X		
07			X	X			
08							
09	X			X	X		
10	X		X	X		X	
11	X	X					X
12		X					
13			X				
	31%	31%	54%	48%	23%	31%	16%

'EFECTOS INDESEABLES POR GPM'

PACIENTE	<u>VOMITOS</u>	<u>ALOPECIA</u>
01		
02		
03	XX	XX
04		
06		
08		
07	XX	XX
08	XX	
09		
10		
11		
12		
19		XX
	23%	23%

FIGURA 6 'INDICADORES PARA BIOPSIA RENAL'

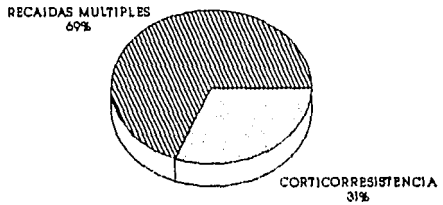
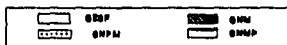
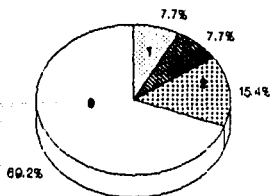


FIGURA 7
RESULTADOS DE BIOPSIAS RENALES

PACIENTE:	GBF	GNM	GNPM	GNMP
01	X			
02		X		
03	X			
04	X			
05	X			
06	X			
07	X			
08	X			
09	X			
10			X	
11	X			
12				X
13			X	
	69.2%	7.7%	15.4%	7.7%



DISCUSION:

Resultó evidente la eficacia de CPM para inducir remisión en 8 de nuestros pacientes hasta valores iguales o menores de 20 mg/m²SCT/hora de proteinuria. En dos de los que no lograron remisión del SN, se presentó, sin embargo, un descenso importante de la proteinuria (pacientes 7 y 10). En el grupo de pacientes que remitieron hubo recaídas posteriores en 4, que representan al 50% (pacientes 1,2,6 y 9) recayeron en una ocasión y remitieron con prednisona. Los pacientes sin respuesta fueron 5 (3,7,10,11 y 13), de los cuales 3 portadores de GESF y 2 con GNPM.

-No encontramos correlación entre el uso de ciclofosfamida y el mejoramiento de la TFG, pero 3 pacientes (1,4 y 5) del grupo que tuvo respuesta, si tuvieron elevación importante de su TFG.

-Las complicaciones predominantes fueron las infecciosas con gérmenes capsulados (peritonitis y neumonía) y Gram negativos (IVU y diarrea), lo cual está de acuerdo a la literatura consultada (18).

-Observamos en nuestros pacientes mínimos efectos tóxicos secundarios a la CPM.

-Los dos pacientes que evolucionaron a IRC tiene GESF (pacientes 3 y 11).

CONCLUSIONES:

1) La CPM aplicada en bolo único IV, en dosis ya referidas, resultó efectiva para inducir remisión de la proteinuria en nuestros pacientes con $p < 0.05$, apoyada con "t" de students para grupos pareados.

2) No encontramos diferencia estadísticamente significativa entre la aplicación de CPM y el mejoramiento de TFG.

3) Tuvimos una remisión total del SN en el 61.5% de nuestros pacientes, un poco superior de acuerdo a otros estudios ya referidos.

4) Comprobamos mínima toxicidad de la CPM utilizando dosis única intravenosa.

5) En cuatro de nuestros pacientes que respondieron a la CPM, los cuales eran corticorresistentes, observamos que posteriormente recayeron en una ocasión y comprobamos su corticosensibilidad al remitir con prednisona.

RECOMENDACIONES:

1) Es alentador éste estudio, sin embargo, debemos de considerar que la muestra es pequeña, por lo que sugerimos ampliarla.

2) Es importante también que se debe extender el período de vigilancia para valorar, a largo plazo, posteriores recaídas y evolución de los pacientes que lograron remisión.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

BIBLIOGRAFIA

(1) Mallick N.P. Cell mediated immunity in nephrotic syndrome. Lancet, 1972; 1:507

2)International Study of Kidney in Children. The nephrotic Syndrome in children. Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at the time of diagnosis. Kidney Int 1978; 13:159.

3)Drachman R. Schlesinger M. Immunoregulation with levamisole in children with frequently relapsing steroid responsive nephrotic syndrome. Acta paedatr Scand, 1988; 77 :721.

4)Gauthier B. Edelman Ch., Barnett H. Nefrologia y Urologia Pediátricas. Barcelona, editorial Salvat, 1986.

5)International Study of Kidney Disease in Children. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. J. Pediatr, 1981; 98: S61

6)Chesney R., Novello D. Formas de Síndrome nefrótico con mayor tendencia a evolucionar hasta transtorno renal. Clin. Ped. NA, 1987; 3: 655.

7) Pérez Cortés G. Santos Atherton D. López Montaña E. Reducción de la proteinuria mediante enalapril, en niños con síndrome nefrótico resistente a la prednisona. Gaceta médica de México, 1988. 124:371.

8) Tratchman H. Gauthier B. Effect of angiotensin- converting enzyme inhibitor therapy on proteinuria in children with renal disease J. Pediatr. 1988; 112:295

9) Schulman S. Kaiser B. Polinsky M. Predicting the response to cytotoxic therapy for childhood nephrotic syndrome: superiority of response to corticosteroid therapy over histopathologic patterns. J. Pediatr, 1988; 113: 996.

10) Gavin E. Pryor N. Fennell R. et al. Pattern of response to prednisone in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome as a criterion in selecting patients for cyclophosphamide therapy J. Pediatr 1978; 92: 304.

11) Feehally J. Beattie T. Branchley P. et al. Modulation on celular immune function by cyclophosphamide in children with with minimal-change nephropathy N. Engl. J. Med. 1984; 310:415.

12) Ballow J. Nefritis lúpica XI Congreso Europeo de Reumatología, Atenas Reumatología actual 1988; 8:1.

13)Tejani A. González R. Rajpoot D. et al. A randomized trial of cyclosporine with low-dose prednisone compared with high-dose prednisone in nephrotic syndrome. Transplantation Proceedings, 1988; XX: 262.

14)Brodelh J. Hoyer P. Oemar B. et al. Cyclosporine treatment of nephrotic syndrome in children. Transplantation Proceedings, 1988; XX; 269.

15)Erbay b. Karatan O Duman N. et al. The effect of cyclosporine in idiopathic nephrotic syndrome resistant to immunosuppressive therapy. Transplantation Proceedings, 1988; XX: 289

16) Tejani A. Butt K. Trachman H. et al Cyclosporine-induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. J. Pediatr 1987; 111: 1056

17)Counahan K. Chantler C. Ghazali S. et al Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children! Arch Dis Child, 1976; 51: 875.

18)Gorensek M. Label M. Nelson J. Peritonitis in children with nephrotic syndrome. Pediatrics, 1988; 81:81: 849.