

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

129

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO Sec. de Serv. Escolares
"FEDERICO GOMEZ"
DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA

MAR. 26 2001

Unidad de Servicios Escolares
BP de (Posgrado)

FARMACOCINETICA DE LA CICLOSPORINA EN
PACIENTES CON SINDROME NEFROTICO
CORTICORRESISTENTE

290816

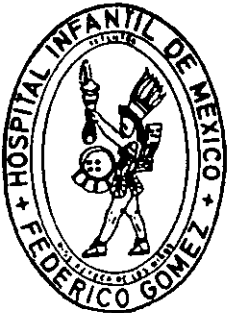
TRABAJO PRESENTADO

PARA OBTENER EL TITULO DE:
NEFROLOGO PEDIATRA
TRABAJO PRESENTADO POR
DRA. NATALIA MEJIA GAVIRIA

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. MARA MEDEIROS D. MEDICO ADSCRITO

DR. RICARDO MUÑOZ ARIZPE. JEFE DEL DEPTO.



MEXICO, D. F.

[Firma manuscrita]

FEBRERO DEL 2001
ENSEÑANZA

2001



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.

AGRADECIMIENTOS

- A la Dra. Mara por su visión global y práctica de la nefrología.
- A los Drs. Ricardo Muñoz Arizpe, Benjamín Romero, Saúl Valverde, Luis Velásquez-Jones por sus conocimientos y apoyo.
- A Raquel y Eloisa por su apoyo maternal.

INDICE

1. ANTECEDENTES

A- Epidemiología

B- Clasificación histopatológica del síndrome nefrótico

- Lesiones glomerulares mínimas
- Hialinosis focal y segmentaria
- Proliferación mesangial difusa
- Glomerulonefritis membranoproliferativa
- Glomerulonefritis membranosa

C- Presentación clínica

D- Fisiopatología

E- Complicaciones

F- Tratamiento

- Tratamiento sintomático
- Tratamiento inmunosupresor:
 - Tratamiento con esteroides
 - Tratamiento con agentes alquilantes
 - Tratamiento con ciclosporina

2. OBJETIVO

3. JUSTIFICACIÓN

4. HIPÓTESIS

5. MATERIAL Y MÉTODOS

6. RESULTADOS

7. DISCUSIÓN

8. BIBLIOGRAFÍA

1. ANTECEDENTES

SÍNDROME NEFRÓTICO EN NIÑOS

El síndrome nefrótico (SN) se caracteriza por la presencia de edema, proteinuria, hipoalbuminemia e hipercolesterolemia. Se desconoce la etiología del SN, el cual puede ser primario o idiopático (SNI) o secundario a enfermedades sistémicas con compromiso renal [1]. La literatura se refiere al SN con diferentes denominaciones que causan confusión debido a que se utilizan como sinónimos y que dependen del enfoque clínico de cada autor. Cuando se refiere a las lesiones histopatológicas se hace referencia a la nefrosis lipoidea, síndrome nefrótico de cambios mínimos o esclerosis segmentaria y focal, entre otras lesiones. De acuerdo a la respuesta a los corticosteroides se clasifica como síndrome nefrótico corticorresistente, corticosensible o corticodependiente. Cuando se considera la edad al momento de la presentación se denomina SN de la niñez, SN del primer año de la vida o SN congénito. La mayoría de los niños con SN presentan lesiones glomerulares mínimas (LGM) en la biopsia renal, aunque también se presentan lesiones diferentes, tales como proliferación mesangial difusa (PMD), hialinosis segmentaria y focal (HSF), glomerulonefritis membranoproliferativa (MPGN), glomerulonefritis membranosa o extramembranosa (EM), etc. (Cuadro II.1) [2]. El SN también puede ser secundario a enfermedades sistémicas con involucración renal como el lupus eritematoso sistémico, la púrpura de Henoch-Schönlein, sífilis congénita, hepatitis B, enfermedad asociada al HIV/SIDA, también se puede observar asociado al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, o bien en pacientes con linfoma o reacciones alérgicas, etc. (Cuadro II.2) [3].

CUADRO II. 1 -ENFERMEDADES GLOMERULARES PRIMARIAS ASOCIADAS CON SÍNDROME NEFRÓTICO

Lesiones glomerulares mínimas

Hialinosis focal y segmentaria

Proliferación mesangial

Glomerulonefritis membranoproliferativa Tipo I, II y III

Glomerulonefritis membranosa

CUADRO II. 2. CAUSAS DE SÍNDROME NEFRÓTICO SECUNDARIO.

Infecciosas

- a. **Bacterias.**-Glomerulonefritis post-estreptocócica, nefritis por derivación ventrículo-peritoneal o ventrículo-atrial, lepra, sífilis, infección por *Mycoplasma*, tuberculosis.
- b. **Virus.**-Hepatitis B, Hepatitis C, Citomegalovirus, Epstein-Barr virus, Herpes zoster, virus de inmunodeficiencia humana.
- c. **Protozoarios.**- Malaria, toxoplasmosis
- d. **Helmintos.**- Esquistosomiasis, tripanosomiasis, filariasis

Drogas

Mercurio orgánico, inorgánico y elemental , sales de oro, penicilamina, probenecid, rifampicina, captopril, analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos, heroína, litio, interferón alfa, medios de contraste.

Alergenos, Venenos, Inmunizaciones

Picadura de abeja, veneno de serpiente, hiedra venenosa, antitoxinas, toxoide tetánico, vacuna difteria, tos ferina y tétanos (DPT)

Enfermedades Multisistémicas

Lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta de tejido conectivo, dermatomiositis, artritis reumatoide, síndrome de Goodpasture, púrpura de Henoch-Schönlein, vasculitis sistémica (incluyendo granulomatosis de Wegener), arteritis de Takayasu, sarcoidosis, amiloidosis.

Enfermedades metabólicas y hereditarias

Diabetes mellitus, hipotiroidismo, drepanocitosis, síndrome uña-rótula, enfermedad de Fabry, síndrome de Alport, síndrome de Hurler, síndrome nefrótico congénito (tipo finlandés), síndrome de Gras, síndrome nefrótico familiar, síndrome de Jeune, síndrome Galloway-Mowat.

Neoplasias

- a. Tumores sólidos (carcinoma y sarcoma): pulmón, colon, estómago, mama, riñón, tiroides, ovario, melanoma, feocromocitoma, mesotelioma.
- b. Leucemias y linfomas: enfermedad de Hodgkin, linfoma, leucemia linfocítica crónica, macroglobulinemia de Waldenström.

La mayoría de los pacientes pediátricos presentan el SN primario o idiopático (SNI) con LGM y son corticosenesibles con pronóstico favorable a mediano y largo plazo, ya que llegan a la curación sin dejar secuelas renales. Ocasionalmente los pacientes con SN de lesiones glomerulares mínimas progresan a uremia terminal o fallecen por complicaciones tempranas, principalmente por infecciones intercurrentes o por insuficiencia renal aguda [4].

1.A EPIDEMIOLOGÍA

Se desconoce la incidencia del SNI en México. En la literatura se estima la presentación de 2 a 7 x 10⁵ nuevos casos anuales en niños menores de 16 años, mientras que la prevalencia es de 15 x 10⁵ casos en menores de 16 años [5, 6].

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez se registran de 35 a 40 nuevos casos anualmente, con un número acumulado de 427 pacientes en los últimos 11 años. Aproximadamente la mitad de los pacientes son de edad preescolar, con prevalencia del sexo

masculino en proporción de 1:1.5. Alrededor de 85% de los niños que reciben tratamiento con prednisona o prednisolona son corticosensibles ya que al recibir el tratamiento desaparecen todos los datos clínicos y de laboratorio que caracterizan al SN. El resto son corticorresistentes y no responden al tratamiento con corticosteroides. La mayoría de pacientes corticorresistentes no presentan LGM en el estudio histopatológico renal, sino que las lesiones del parénquima son HSF, PMD o MPGN, y con menor frecuencia (2%) de los pacientes tienen otro tipo de lesiones, como EM y GNEED. El Estudio Colaborativo Internacional de Enfermedades Renales en Niños (ISKDC) [7] informó que los niños con síndrome nefrótico presentaron lesiones histopatológicas compatibles con cambios glomerulares mínimos en 77%; HSF en 10%; MPGN en 5%; PMD en 3%; GNEED en 3% y EM en 2%.

1.B CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA DEL SINDROME NEFRÓTICO

Una de las contribuciones más importantes de la biopsia renal ha sido identificar estas diferentes enfermedades glomerulares y proporcionar ayuda para conocer el pronóstico y decidir el tratamiento. Existen relativamente pocas lesiones histopatológicas que son las responsables de la mayoría de los casos de síndrome nefrótico, principalmente LGM, HSF, PMD y con menor frecuencia las diversas lesiones que aparecen en el Cuadro 1. A diferencia de lo que sucede con los adultos en los pacientes pediátricos no se realiza la biopsia renal en cuanto se diagnostica el SN, esto se debe a que la lesión histológica de cambios glomerulares mínimos es la más frecuente hasta en 80% de los casos. Por esto se da un tratamiento inicial con esteroides cuando se presenta corticodependencia, corticorresistencia o recaídas frecuentes se realiza la biopsia renal ya que puede tratarse de una lesión histopatológica compleja [8]. En el Cuadro II. 3 se mencionan algunas de las indicaciones de biopsia renal en pacientes pediátricos con SN, entre las que destacan el deterioro en la función renal, hipocomplementemia e historia de nefritis familiar.

CUADRO II. 3.-INDICACIONES DE LA BIOPSIA RENAL EN EL SÍNDROME NEFRÓTICO PRIMARIO

- Historia previa de enfermedad renal
- Historia de nefritis familiar
- Deterioro progresivo de la función renal
- Retención de azoados
- Hipocomplementemia
- Corticorresistencia
- Corticodependencia
- Recaídas frecuentes

El espécimen de biopsia renal se procesa para microscopía óptica, inmunofluorescencia y microscopía electrónica. Para la microscopía óptica se realizan las tinciones de hematoxilina y eosina, ácido periódico de Schiff (PAS), metenammina de plata y tricrómico de Masson; en algunas ocasiones pueden requerirse otro tipo de tinciones como rojo Congo para detectar depósitos de amiloide [8, 9].

▪ LESIONES GLOMERULARES MÍNIMAS (LGM)

También conocido como SN de cambios mínimos, enfermedad de cambios mínimos y nefrosis lipoidea. Se refiere a la entidad clinicopatológica que asocia al SN con un cambio de configuración específico limitado a las células del epitelio visceral del glomérulo. Se caracteriza por glomérulos de apariencia normal en la microscopía de luz y sin depósito de inmunorreactantes en la inmunofluorescencia, sin embargo en la microscopía electrónica se observa fusión de los pedicelos lo cual ocasiona que el borde urinario de la membrana basal glomerular se cubra por una capa homogénea de citoplasma de células epiteliales en lugar de ser una compleja interdigitación de los pedicelos de las células adyacentes. Con frecuencia se observa vacuolización como gotas de grasa y gotas hialinas en el citoplasma de las células tubulares proximales, que corresponden a la reabsorción de lípidos y proteínas respectivamente, y también aparece un discreto ensanchamiento del espacio intersticial, relacionado con el edema en

este sitio. Ya que el diagnóstico de LGM depende de la ausencia de cambios en los glomérulos en la microscopía de luz, es necesario que se preparen numerosas secciones de cada espécimen de biopsia para ser examinado exhaustivamente.

El Estudio Internacional de Enfermedades Renales en Niños (ISKDC) reportó que el SN con LGM es la causa más frecuente de SN en niños, 80% de las LGM se encontraron en menores de 6 años, pero puede ocurrir a cualquier edad. Aproximadamente 95% responden a la terapia con esteroides y también se han reportado remisiones espontáneas. La progresión de LGM a insuficiencia renal crónica ocurre en menos de 1% de los pacientes en quienes se reportó LGM. Se han informado casos de pacientes con recaídas frecuentes del SN en donde las biopsias subsecuentes han encontrado glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Esto puede ser interpretado como una progresión de la enfermedad de LGM a glomeruloesclerosis focal y segmentaria o bien que esta última entidad no se detectó en la biopsia inicial porque no aparecieron glomérulos afectados en la muestra de tejido [10].

▪ GLOMERULOESCLEROSIS SEGMENTARIA FOCAL

También se conoce como hialinosis segmentaria focal (HSF), esclerosis focal o glomerulosclerosis focal. Se presenta tanto en el SN primario como secundario. Se define como la presencia de áreas localizadas de esclerosis o solidificación por depósitos de fibrina dentro del ovillo glomerular. La esclerosis ocurre con mayor frecuencia en la periferia del ovillo o puede estar en la región hilar. Los glomérulos no involucrados por lo general tienen apariencia normal o pueden tener incremento difuso en la celularidad o en el tamaño, pero no muestran lesiones inflamatorias segmentarias. Las áreas escleróticas con frecuencia contienen pequeñas áreas eosinofílicas hialinas en las asas capilares. Los túbulos muestran atrofia focal y fibrosis intersticial. En la inmunofluorescencia se observa con frecuencia depósitos de IgM y C3 en las áreas de lesión segmentaria. También puede haber depósitos de C1q y C4 [11, 12].

El pronóstico de los pacientes con SN y HSF en la biopsia renal está determinado por la respuesta al tratamiento con esteroides. Los pacientes corticorresistentes o corticodependientes pueden

evolucionar a insuficiencia renal crónica. Aproximadamente 80% de los pacientes no responden a esteroides. Cameron ha reportado que 40-60% de los pacientes desarrollan insuficiencia renal crónica en un periodo de 10 años [13, 14]. También se ha identificado un subgrupo de pacientes que evolucionan rápidamente a insuficiencia renal terminal, la lesión glomerular y tubulointersticial en estos niños es muy grave y si la uremia se alcanzó en un tiempo menor de 2 años existe un alto riesgo de recurrencia de la enfermedad en el riñón transplantado [10, 15-17].

La lesión histológica de HSF puede presentarse en otras nefropatías secundarias con o sin síndrome nefrótico, tales como: asociada a VIH, nefropatía por heroína, diabetes mellitus, síndrome de Alport, glucogenosis tipo I, rechazo crónico del injerto renal, preeclampsia, nefropatía hipertensiva, nefropatía del reflujo, obesidad, entre otras [13].

▪ PROLIFERACIÓN MESANGIAL DIFUSA

Esta categoría de enfermedad renal es clínicamente indistinguible del SN de LGM. Se caracteriza por el aumento del número de células del mesangio. En la inmunofluorescencia se encuentran con frecuencia depósitos de IgM en el mesangio, en ocasiones también puede aparecer C3. En la microscopía electrónica se aprecia fusión de los pedicelos de las células epiteliales viscerales, pero en forma menos difusa que en la lesión de LGM. La mayoría de los autores no consideran a esta entidad diferente del SN de LGM. Cuando hay proliferación mesangial pura sin afección del intersticio, la evolución a largo plazo es similar al SN LGM [13, 18-20].

▪ GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA

También conocida como mesangiocapilar, se caracteriza por un engrosamiento difuso de la membrana basal glomerular (MBG) en biopsias bajo microscopía óptica, asociado a un aumento de la celularidad dando una configuración lobulada al glomérulo. Morfológicamente se clasifica en:

Tipo I: Se observa un doble contorno de la MBG. En la inmunofluorescencia se observan depósitos granulares subendoteliales de IgG y C3 y depósitos variables de C1q, C4, C5

Properdina, IgM e IgA . La microscopia electrónica muestra separación de las células endoteliales con interposición de células mesangiales y depósitos subendoteliales.

Tipo 2: Se observa hipertrofia e hiper celularidad del glómerulo con proliferación mesangial, aumento de la matriz mesangial y engrosamiento de la pared capilar. Se observan depósitos de IgG, C1q y C4 aunque son menos evidentes que en la tipo 1. En la microscopia electrónica se observa el reemplazo de la lámina densa por depósitos electro densos y depósitos nodulares del mismo material que ocupa el mesangio. Los depósitos electro densos pueden también ocupar la cápsula de Bowman y la membrana basal tubular.

El curso clínico de los pacientes con esta lesión es desfavorable y a pesar de terapias combinadas, uso de prednisona por largos periodos (4-18 años) la supervivencia se reporta de 84% a 10 años y de 54% a 20 años.(21)

▪ GLOMERULOPATÍA MEMBRANOSA

Es una enfermedad crónica glomerular que se caracteriza por ausencia de proliferación en el glomérulo y un engrosamiento difuso de la pared capilar con proyecciones o espículas. También se observan depósitos de IgG y complemento en la periferia de la parte glomerular y depósitos electro densos ubicados en la región subepitelial. En comparación con los adultos, este tipo de lesión en los niños es secundaria a enfermedad sistémica (ej. Lupus). Tiene asociación genética con HLA DRW3 y DQA1. Su prevalencia en la población pediátrica es de 0.8%. Es una enfermedad mediada inmunológicamente y al parecer los depósitos electro densos observados en la microscopia electrónica corresponden a depósitos antígeno-anticuerpo pero la patogénesis es incierta. Su presentación clínica es como síndrome nefrótico, hematuria microscópica, hipertensión y en algunas ocasiones como glomerulonefritis rápidamente progresiva. El complemento CH50, C3 y C4 se encuentra normal en la mayoría de los pacientes.

Su curso clínico es variable. Algunos pacientes pueden tener proteinuria asintomática, remisión espontánea y aquellos que cursan con proteinuria persistente desarrollan insuficiencia renal

crónica. Hay discrepancias respecto al tratamiento y el más usado es administrar corticosteroides a razón de 60mg/m² día en días alternos por periodos que varían de 6 meses a 5 años.(11)

1.C PRESENTACIÓN CLÍNICA

El diagnóstico de SN se basa en la presencia de edema, proteinuria (≥ 40 mg/h/m² SC) ó > 2.5 g/L en un examen general de orina, hipercolesterolemia (≥ 200 mg/dl) e hipoalbuminemia (< 2.5 mg/dL) (Cuadro II. 4).

CUADRO II. 4 - HALLAZGOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME NEFRÓTICO IDIOPÁTICO

- **Edema:** Retención de líquidos en el espacio intersticial $\geq 10\%$ del peso corporal.
- **Proteinuria masiva:**
 - 3-4 + con tiras reactivas, o;
 - >2.5 g/L en una muestra aislada, o;
 - ≥ 40 mg/h/m² SC, en colección urinaria de 12 horas, o;
 - Relación proteínas/creatinina en una muestra urinaria > 200 mg/mmol.
- **Hipoalbuminemia:**
 - ≤ 2.5 mg/dL
- **Hiperlipidemia:**
 - Colesterol > 200 mg/Dl
 - Triglicéridos > 200 mg/dL

Para que el edema se manifieste clínicamente se requiere que exista un aumento mínimo del peso corporal de 10%, a expensas de aumento de volumen del espacio líquido intersticial por retención de sodio y agua.

La proteinuria es el signo cardinal y requisito *sine qua non* para establecer el diagnóstico de SN. En condiciones normales la albúmina se filtra en cantidades insignificantes a través de las membranas basales de los capilares glomerulares y se reabsorbe casi en su totalidad en los túbulos proximales. La mínima fracción que no se reabsorbe aparece en la orina acompañada de la proteína de Tamm-Horsfall, cuya producción ocurre en los túbulos renales y se elimina en la

orina en escasa cantidad, apenas detectable con los métodos convencionales. En cambio, en condiciones patológicas la proteinuria es abundante y se detecta fácilmente por medio de las tiras reactivas colorimétricas marcadas con tetrabromofenol, que cambia progresivamente de coloración (de amarillo a verde y azul) en relación a la cantidad de proteínas presentes en la orina ó por la determinación de turbidez de la orina con ácido sulfosalicílico. En pacientes con SNI se marcan 3 o 4 cruces por cualquiera de éstos métodos. Para una determinación más precisa se cuantifica la proteinuria en una muestra urinaria de 12 horas de colección nocturna con el objeto de evitar confusión con la presencia de proteinuria ortostática, que en algunas personas puede ser un hallazgo normal, aunque poco frecuente y no implica la presencia de SN. La proteinuria ortostática desaparece después de iniciar la deambulaci3n, mientras que ésta es permanente en pacientes con SN. Cuando se colecta la orina en la forma ya indicada, la excreci3n urinaria normal de proteínas es hasta 4 mg/h/m² SC; entre 4 y 39 mg/h/m² SC se considera una proteinuria significativa y deberá descartarse alg3n problema renal, mientras que cifras iguales o mayores de 40 mg/h/m² SC se consideran como proteinuria masiva, característica determinante del síndrome nefr3tico [22, 23].

La hipoalbuminemia generalmente es menor de 2.5mg/dL, con frecuencia con concentraciones entre 0.5 y 1.0 mg/dL. La producci3n de alb3mina se encuentra normal o elevada, por lo que se descarta que la sntesis de alb3mina sea la causa de la hipoalbuminemia, sino que es secundaria a la p3rdida renal de alb3mina por el aumento de la permeabilidad de la membrana basal glomerular.

La etiología de la hipercolesterolemia no se conoce con precisi3n, pero parece que se encuentra en relaci3n con la mayor sntesis hepática de alb3mina [3].

Como se mencion3 previamente, la mayoría de los pacientes presentan una buena respuesta a la administraci3n de esteroides. Sin embargo, se presentan recaídas que pueden ser esporádicas o frecuentes. En el cuadro II.5 se mencionan las definiciones de uso corriente en la descripci3n clínica de la enfermedad. Las recaídas se pueden acompañar de infecciones de poca gravedad,

como resfriados, diarrea, etc., aunque ocasionalmente la infección intercurrente es grave, como peritonitis primaria ó septicemia. La remisión del SNI ocurre en forma espontánea al curarse la infección intercurrente, o bien después de un nuevo tratamiento con esteroides. La remisión del síndrome nefrótico suele durar varios meses antes de presentarse una nueva recaída y en algunos casos afortunados la remisión es permanente. La evolución natural del padecimiento se caracteriza por la presentación de recaídas esporádicas, una o dos veces al año, que ceden paulatinamente hasta la pre-adolescencia o la adolescencia, durante la cual la remisión se vuelve permanente conservándose normal la función renal y sin dejar secuelas.

CUADRO II. 5 - DEFINICIONES CLÍNICAS EN EL SÍNDROME NEFRÓTICO IDIOPÁTICO

- **Remisión completa:** Desaparición del edema y reducción de la proteinuria $< 4 \text{ mg/h/m}^2 \text{ SC}$ ó proteinuria negativa o trazas medida por tiras reactivas.
- **Remisión parcial:** Persistencia de proteinuria con resolución de la hipoalbuminemia (albúmina sérica $> 2.5 \text{ mg/dL}$) y desaparición del edema.
- **Recaída:** Aumento en la proteinuria a $\geq 40 \text{ mg/h/m}^2 \text{ SC}$ ó $\geq 2.5 \text{ g/L}$ en examen general de orina, por más de 3 días consecutivos cuando el paciente ya se encontraba en remisión del síndrome nefrótico.
- **Corticosenible:** La desaparición de síntomas y datos de laboratorio que caracterizan al SN, principalmente la desaparición de la proteinuria y albúmina sérica $> 2.5 \text{ mg/dL}$.
- **Corticorresistente:** Persistencia de proteinuria $> 40 \text{ mg/m}^2 \text{ SC/h}$ ó 2.5 g/L en examen general de orina e hipoalbuminemia (albúmina sérica menor de 2.5 mg/dL) después de un mes de tratamiento con prednisona $60 \text{ mg/m}^2 \text{ SC/día}$, seguido por un mes de prednisona $40 \text{ mg/m}^2 \text{ SC/días alternos}$.
- **Recaídas Frecuentes:** la aparición del SN en ≥ 2 ocasiones en periodo de 6 meses.

- **Corticodpendiente:** La aparición de ≥ 2 recaídas mientras se recibe el tratamiento esteroideo, o durante las 2 semanas después de la suspensión del tratamiento.

1.D FISIOPATOLOGÍA

El edema es la manifestación clínica más aparente del SN y constituye la razón principal para solicitar atención médica. Inicialmente el edema es matutino y aparece en cara y párpados, luego se distribuye en las partes declives y se generaliza hasta llegar a la anasarca, manifestándose como derrame pleural, ascitis a tensión, hinchazón de miembros inferiores y edema escrotal. Tanto la ascitis como el derrame pleural pueden interferir con la mecánica respiratoria cuando se acumula una cantidad importante [23].

El edema es la acumulación de líquidos en el espacio intersticial, como resultado de una retención renal de los mismos por incremento en la reabsorción tubular de agua y sodio en presencia de hipovolemia. La fisiopatogenia inicial en la formación del edema implica el aumento de la permeabilidad de la membrana basal glomerular, la cual en condiciones normales la cual solamente permite el paso de agua y moléculas de bajo peso molecular hacia el filtrado glomerular, tales como electrolitos y glucosa, mientras que no permite el paso de proteínas y otros péptidos de mayor peso molecular. Al aumentar la permeabilidad de la membrana basal glomerular, la primera proteína que pasa es la albúmina, con un peso molecular de 68 000, que por lo tanto se filtra y se pierde en la orina [24]. La pérdida de la albúmina se traduce en una reducción de la presión oncótica plasmática con alteraciones del equilibrio de las fuerzas de Starling, que provoca la extravasación de sodio y agua del espacio vascular hacia el espacio intersticial. El edema se manifiesta clínicamente cuando la acumulación de líquidos en el espacio intersticial sobrepasa al 10% del peso corporal. La mayoría de los niños con SNI desarrollan hipovolemia secundaria al escape del líquido vascular, lo que a su vez induce una respuesta renal con una mayor reabsorción tubular de sodio y agua que empeora el estado edematoso.

En presencia de las condiciones fisiológicas mencionadas el volumen del edema aumenta en forma proporcional a la cantidad de ingesta de sodio y de agua. Cuando la conservación renal de agua es mayor que la de sodio se desarrolla una dilución generalizada de los espacios líquidos corporales que se traduce en hiponatremia. Ésta última situación clínica se observa con frecuencia en niños nefróticos con restricción sódica, pero sin restricción hídrica.

En la mayoría de los casos con lesiones glomerulares mínimas en la histopatología renal la proteinuria es selectiva a la albúmina, mientras que otras proteínas de mayor peso molecular suelen aparecer en la orina cuando las lesiones histopatológicas son diferentes a las mínimas y de tipo complejo [25].

Un componente del SNI es la hiperlipidemia que aparentemente se encuentra relacionada etiológicamente a la hipoalbuminemia, a la reducción de la presión oncótica plasmática y al aumento de la viscosidad sanguínea que se observan en éstos pacientes [26]. La síntesis hepática de las lipoproteínas se encuentra aumentada y tanto el colesterol total como los triglicéridos se elevan entre 250 y 1000 mg/dL. Las lipoproteínas de baja densidad y las de muy baja densidad son las que se encuentran más afectadas, lo que se traduce también en alteraciones del transporte de las lipoproteínas. En la mayoría de los pacientes éstas alteraciones son temporales y desaparecen con la remisión del cuadro nefrótico. Sin embargo, en pacientes con SN corticorresistente de evolución crónica se puede requerir la administración de terapia farmacológica para reducir las cifras del colesterol, ya que con las restricciones dietéticas generalmente no se obtienen resultados satisfactorios.

La función renal es normal en la mayoría de los niños nefróticos. Sin embargo, la creatinina en sangre puede elevarse temporalmente en presencia de infecciones intercurrentes, hipovolemia o deshidratación. Además, se puede desarrollar un cuadro de insuficiencia renal aguda cuando los factores mencionados son graves y persistentes. Cuando la creatinina en sangre se eleva en forma permanente como manifestación de reducción de la velocidad de filtración glomerular, probablemente el SN es de lesiones complejas y es una indicación de realizar la biopsia renal.

1.E COMPLICACIONES

El edema, la hipercolesterolemia y la hipoalbuminemia son signos cardinales del SN y además, por sí mismas pueden ser complicaciones graves del SN que requieran manejo específico. Con frecuencia se desarrollan otras complicaciones clínicas en los niños nefróticos que repercuten en la morbilidad y mortalidad del padecimiento y se describirán brevemente.

INFECCIONES: Las infecciones son complicaciones frecuentes de los niños nefróticos, principalmente cuando se encuentra en recaída del SN y es uno de los factores más importantes que influyen en la sobrevida del paciente.

La susceptibilidad de los niños nefróticos al desarrollo de procesos infecciosos es de origen multifactorial. En primer lugar los cambios en la concentración de las inmunoglobulinas explican la tendencia de los niños nefróticos para adquirir infecciones intercurrentes, principalmente a gérmenes encapsulados y a bacterias gram negativas, tales como *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Hemophilus influenzae* y *Enterobacter*, que dan origen a bronconeumonía, artritis séptica, peritonitis primaria, erisipela, infecciones respiratorias altas, otitis media y meningitis. Éstas infecciones pueden acompañarse de septicemia y evidencias clínicas de choque séptico [27, 28].

Las infecciones virales con frecuencia se asocian al desarrollo de una recaída del SN, pero generalmente no son graves, excepto la varicela, Herpes zoster y ocasionalmente el citomegalovirus cuando el paciente se encuentra en tratamiento con corticosteroides.

TROMBOSIS: Los niños nefróticos tienen la tendencia a desarrollar complicaciones tromboembólicas de venas y arterias de grande y mediano calibre. La fisiopatogenia se relaciona con la presencia de hipovolemia y aumento de la viscosidad sanguínea, así como con un estado de hipercoagulabilidad descrito en éstos pacientes, que se caracteriza por trombocitosis, aumento en la

agregación plaquetaria, aumento del factor V plaquetario, fibrinógeno, factores VII, VIII y alfa-2-macroglobulina, con reducción de antitrombina III. Los accidentes vasculares son graves y de alto riesgo para la vida del paciente, siendo los más frecuentes trombosis de vena cava superior o inferior, seno longitudinal cerebral, arterias y venas renales, tromboembolismo pulmonar, etc. Los episodios de deshidratación y la administración de diuréticos potentes, facilitan el desarrollo de las trombosis [29, 30].

1.F TRATAMIENTO DEL SÍNDROME NEFRÓTICO

El tratamiento del síndrome nefrótico idiopático debe incluir recomendaciones con respecto a la dieta, actividad, control del edema, exposición y tratamiento de infecciones, inmunizaciones, apoyo psicológico al paciente y su familia así como terapia inmunosupresora.

▪ TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

-Dieta: En la dieta es recomendable aumentar la ingesta proteica en un 30-40% de lo recomendado para la edad del paciente. La restricción de sal previene la aparición y el empeoramiento clínico del edema. La restricción hídrica está recomendada en hiponatremia moderada a severa. Se recomienda también la disminución en la ingesta de grasas saturadas. Respecto a los carbohidratos se recomienda el consumo de maltodextrinas y evitar la sucrosa la cual aumenta las anormalidades en los lípidos.

-Hipovolemia: Esta ocurre como consecuencia de una pérdida rápida de proteínas la cual se agrava con el uso de diuréticos. Esta complicación requiere el uso de albúmina a 1 gr/kg de peso corporal o de plasma a 20 ml/kg con vigilancia estrecha.

-Diuréticos: Solamente deben ser usados en los casos en que se ha corregido la hipervolemia y el edema es grave. Se pueden usar diuréticos de asa como la furosemida.

-Tromboembolismos: Dado que ésta es una complicación frecuente en los niños con síndrome nefrótico se deben usar medidas preventivas como la movilización, evitar la hemoconcentración causada por la hipovolemia y el tratamiento oportuno de condiciones que generen depleción de volumen como la sepsis. Los pacientes en riesgo (concentración de antitrombina III menor de 70% de la cifra normal, niveles de fibrinógeno mayores de 69 mg/dL) pueden ser tratados con aspirina o dipiridamol a dosis bajas.

-Hipotensores: Se prefiere el uso de beta bloqueadores y bloqueadores de canales de calcio.

-Infección e inmunizaciones: Es útil el uso de penicilina oral contra el *streptococcus pneumoniae* en pacientes que inician su tratamiento con esteroides. Las inmunizaciones con virus vivos están contraindicadas en pacientes que reciben terapia inmunosupresora.

-Hiperlipidemia: La hiperlipidemia persistente es un factor de riesgo para la aparición de aterosclerosis y puede jugar un papel en la progresión hacia la insuficiencia renal crónica. Sin embargo la experiencia con el uso de hipolipemiantes en niños es escasa.

▪ TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

-Corticosteroides:

Si bien existen remisiones espontáneas del síndrome nefrótico que pueden presentarse incluso varios años después de haber iniciado la enfermedad, no se conoce la verdadera frecuencia de remisiones espontáneas ya que dicha información proviene de la era preesteroides y en muchas de las series reportadas hace falta información sobre la histología del síndrome nefrótico. Actualmente se prefiere administrar tratamiento con esteroides en cuanto se diagnostica la enfermedad ya que el paciente corre riesgo de sufrir complicaciones potencialmente fatales del síndrome nefrótico y se ha demostrado que el tratamiento con esteroides mejora la sobrevida y reduce los periodos de incomodidad y de riesgo de infección.

La prednisona y la prednisolona son los agentes más comúnmente empleados. Dado que la lesión histológica más frecuente en la población pediátrica es LGM no es necesario realizar biopsia renal antes de observar la respuesta a esteroides pues alrededor de 90% de los pacientes con síndrome nefrótico idiopático responden al tratamiento con esteroides [31].

El Grupo Internacional para el Estudio de las Enfermedades Renales en Niños (ISKDC) recomendó iniciar el tratamiento específico con prednisona diaria $60\text{mg}/\text{m}^2\text{SC}$ dividida en dosis durante 4 semanas sin exceder $80\text{ mg}/\text{día}$, reduciendo a $40\text{mg}/\text{m}^2\text{SC}/\text{días}$ alternos por 4 semanas. Con este esquema el ISKDC reportó que responden 93% de los pacientes y se consideran corticosenesibles [32]. Las recaídas se tratan con prednisona $60\text{mg}/\text{m}^2\text{SC}/\text{día}$ (dosis máxima $80\text{mg}/\text{día}$) hasta que desaparezca la proteinuria por tres días consecutivos, posteriormente el paciente recibe prednisona $40\text{mg}/\text{m}^2\text{SC}/\text{días}$ alternos por cuatro semanas. El paciente debe ser referido al nefrólogo pediatra para considerar biopsia renal y el uso de otros agentes terapéuticos cuando hay corticorresistencia, corticodependencia, recaídas frecuentes o efectos adversos a los esteroides.

Se ha utilizado también la metilprednisolona en paciente corticorresistentes. El protocolo propuesto por Mendoza y cols. consiste en bolos a $30\text{ mg}/\text{kg}$ intravenoso en días alternos durante 2 semanas por 8 semanas, después cada 2 semanas por 9 meses y cada 2 meses por 6 meses más en asociación con prednisona, ciclofosfamida o clorambucil.(33)

-Agentes alquilantes:

Aunque son de poca utilidad terapéutica su uso aun está muy difundido en monoterapia como combinado con corticoesteroides. La ciclofosfamida es un agente alquilante con efectos secundarios que incluyen depresión de la médula ósea, cistitis hemorrágica, alopecia e infección. Los efectos tóxicos a largo plazo incluyen esterilidad, neoplasias y fibrosis pulmonar. El clorambucil tienen menos efectos agudos tóxicos que la ciclofosfamida pero los mismos efectos a largo plazo. Se utilizan dosis de $0.2\text{ mg}/\text{kg}$ de 2 a 6 meses.

En el Cuadro II.6 se mencionan los medicamentos inmunosupresores más comúnmente empleados en el tratamiento del SN. Los agentes citotóxicos no deben emplearse como terapia inicial del síndrome nefrótico y deben reservarse para aquellos pacientes que desarrollan efectos adversos al tratamiento con esteroides, corticodependencia, corticorresistencia y en los pacientes que por presentar complicaciones infecciosas frecuentes no pueden completar un tratamiento de 8 semanas con esteroides [31]. En estos casos se ha empleado ciclofosfamida, clorambucil y mostaza nitrogenada pero sus efectos adversos potenciales han limitado su uso. En los casos de recaídas frecuentes y corticodependencia el agente que se emplea con mayor frecuencia es la ciclofosfamida 2mg/Kg/día por ocho semanas, con mejor respuesta si se asocia inicialmente a esteroides [34]. En los casos de corticorresistencia se pueden emplear los agentes alquilantes, mencionados anteriormente sin embargo, la respuesta es dudosa [34, 35].

CUADRO II. 6. MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES EMPLEADOS EN EL SÍNDROME NEFRÓTICO. INDICACIONES, DOSIS Y EFECTOS ADVERSOS.

Prednisona	Tratamiento inicial de SNI Recaída de SN	60mg/m ² SC/día max. 80mg por 4 semanas 40mg/ m ² SC /días alternos por 4 semanas En caso de recaída se inicia 60mg/ m ² SC/día hasta que la proteinuria sea negativa por 3 días; posteriormente 40mg/ m ² SC /días alternos 4 semanas	Hipertensión arterial Hipertrofia Cushing Cataratas Susceptibilidad a infecciones Leucocitosis Psicosis Osteopenia Pseudotumor cerebral Miopatía
Ciclofosfamida	Corticodependencia Recaídas frecuentes Corticorresistencia	2mg/ m ² SC /día durante 12 semanas Puede asociarse a prednisona 1mg/kg/día durante un mes con descenso en el mes siguiente	Leucopenia Infecciones Cistitis hemorrágica Toxicidad gonadal (con dosis acumulada > 250mg/kg) Leucemia
Mostaza nitrogenada	Efectos adversos a esteroides Recaídas frecuentes Corticodependencia	0.1mg/kg/día IV x 4 días Prednisona 0.5mg/kg vía oral por 4 días con descenso rápido posteriormente	Leucopenia Infecciones
Ciclosporina	Corticorresistencia Corticodependencia Recaídas frecuentes Efectos adversos a esteroides	6-10mg/kg/día en dos dosis 12-18 meses Se puede asociar a dosis bajas de esteroides por 3 meses	Nefrotoxicidad Hepatotoxicidad Mielotoxicidad Hipertensión arterial Hipertrofia Hipertrofia gingival
Clorambucil	Corticorresistencia Corticodependencia Recaídas frecuentes	0.15-0.2mg/Kg/día por 8-12 semanas	Leucopenia Infecciones Toxicidad gonadal (con dosis acumulada > 10mg/kg) Leucemia Crisis convulsivas

-Tratamiento con ciclosporina

La ciclosporina A (CsA) puede reducir la proteinuria en varias formas de glomerulopatías humanas y experimentales [38-43]. Se ha utilizado en el manejo del síndrome nefrótico idiopático tanto de primera intención como en los casos de corticorresistencia, corticodependencia y recaídas frecuentes [44]. Específicamente en el caso de SN corticorresistente existen muchos reportes, incluyendo dos estudios controlados que muestran la utilidad de la CsA para inducir la remisión en esta población, y el porcentaje de respuesta varía de 0 a 100% [25, 41, 45-50]. En un estudio realizado en el Hospital Infantil de México en 14 pacientes corticorresistentes tratados con CsA-Prednisona respondieron 10, tres en forma parcial y siete en forma completa [42].

▪ Mecanismo de acción de la ciclosporina:

La ciclosporina A es un metabolito del hongo *tolyocladium inflatum gams*, utilizado clínicamente como inmunosupresor desde la década de los años 70. Es un péptido cíclico de once aminoácidos con peso molecular de 1202.64. Es neutro e insoluble en agua pero altamente soluble en solventes orgánicos y lípidos con un coeficiente de partición de 4000.

El efecto inmunosupresor consiste en una supresión selectiva de la inmunidad celular al inhibir la activación y proliferación de los linfocitos T. La CsA atraviesa la capa lipídica de la membrana celular gracias a un receptor aun no identificado y en el citoplasma se une a la proteína ciclofilina para ejercer su efecto inmunosupresor. Estas ciclofilinas (A,B,C y D) forman un complejo con la CsA que se une a la subunidad catalítica de la calcineurina y ejerce un efecto inhibitor sobre esta proteína. La calcineurina interviene en los genes que activan los linfocitos T regulando la transcripción de citoquinas e interleucinas IL2, IL3 e IL4, interferón gamma y factor de necrosis tumoral alfa. Existe también un aumento en la expresión del RNA-m del factor transformador de crecimiento β , el cual disminuye el crecimiento y la activación de los linfocitos T. La CsA aumenta también la producción de matriz extracelular y la expresión de la endotelina 1 lo que puede explicar algunos de sus efectos adversos como la fibrosis renal y la hipertensión arterial.

Existen muchas interrogantes sobre el uso de CsA en pacientes nefróticos:

- **La dosis.** Se ha sugerido iniciar CsA a razón de 6mg/kg/día y ajustar la dosis para mantener niveles en valle similares a los de los pacientes con trasplante renal y los requerimientos pueden variar de 2 a 20mg/kg/día; el porcentaje de respuesta se incrementa si se agregan esteroides en los primeros meses [41]. En los pacientes que responden al tratamiento la dosis de CsA se disminuye progresivamente hasta alcanzar el nivel mínimo con el cual el paciente continúa en remisión sin dar importancia a los niveles en valle [41, 49]. Los pacientes con hipercolesterolemia grave pueden requerir dosis mayores para responder [51,52]. Meyrier y col. encontraron que en pacientes adultos con SNI la dosis corte por encima de la cual el medicamento ocasionaba nefrotoxicidad era 5.5 mg/kg/día; también señalaron que la tolerancia renal a la CsA difiere de acuerdo al tipo de lesión glomerular primaria y los pacientes con LGM tuvieron mejor tolerancia que los que presentaron HSF [49].
- **La duración del tratamiento.** Debido a que los pueden presentar recaída del síndrome nefrótico poco después de que se suspende la CsA, algunos autores recomiendan disminuir la dosis de CsA en forma progresiva hasta el nivel mínimo que mantenga al paciente en remisión y cuando los pacientes permanecen en remisión por seis meses se intenta discontinuar el tratamiento [18, 51, 53]. En la literatura se señalan intervalos de tratamiento desde 2 meses hasta cinco años y como el uso a largo plazo incrementa el riesgo de nefrotoxicidad en pacientes con un daño renal preexistente, la elección entre tratamientos cortos o prolongados se presenta como un dilema para el nefrólogo. Algunos centros realizan biopsias iterativas cada 12 ó 18 meses para documentar nefrotoxicidad y decidir sobre el retiro del medicamento [18, 41,43,47,50,51,53].
- **La evolución de los pacientes una vez que suspenden la CsA.** Si bien se ha reportado que pacientes que inicialmente eran corticorresistentes después de haber recibido CsA podían volverse corticosensibles, también se ha informado sobre pacientes que ya no responden con

el reinicio de ciclosporina (CsA-resistentes) o bien que requieren de la CsA para mantenerse en remisión (CsA-dependientes) [41]. Muchos de los pacientes que responden a la ciclosporina recaen cuando la dosis se disminuye o cuando se suspende y por esto se cree que debe administrarse por periodos largos. Sin embargo hay indicios de que el uso crónico del medicamento está asociado a nefrotoxicidad crónica que se traduce en deterioro de la función renal. Sin embargo no siempre es posible determinar si la disminución en la función renal se deba a la nefrotoxicidad inducida por el medicamento o a la enfermedad renal misma.

- **Información sobre la farmacocinética de CsA en síndrome nefrótico.** Existe escasa información en la literatura sobre la biodisponibilidad de medicamentos en pacientes nefróticos, sin embargo se sabe que la disminución marcada de proteínas séricas aumenta la cantidad de fármaco libre [54-56]. Otros factores que influyen en la farmacocinética de la CsA es la proporción de agua corporal total y la hiperlipidemia características del estado nefrótico [52], el edema de asas intestinales que con frecuencia ocasiona diarrea en estos pacientes y mala absorción intestinal de nutrientes. La ciclosporina en plasma se une en un 43-57% a las lipoproteínas de alta densidad (HDL), en un 25% a las proteínas de baja densidad (LDL) y en un 2% a las de muy baja densidad (VLDL). El volumen de distribución varía con la edad y se relaciona con la diferencia en la concentración de lipoproteínas. Vernillet y col. realizaron un estudio farmacocinético de una sola dosis de CsA en 8 pacientes adultos con síndrome nefrótico, administrada en forma intravenosa y por vía oral utilizando la formulación estándar y compararon sus resultados con la literatura para otras poblaciones de pacientes sin síndrome nefrótico, encontraron que los pacientes nefróticos presentaron el doble de los valores plasmáticos de CsA cuando se administró por vía intravenosa pero no hubo diferencia con la administración oral y sugieren que las modificaciones en los parámetros farmacocinéticos que se observan al administrar el medicamento IV están

directamente relacionadas con los cambios en lipoproteínas que caracterizan al síndrome nefrótico. La vida media después de la administración oral varía de 10 a 27 hrs. La absorción aumenta con la administración concomitante de cítricos ya que estos inhiben al CYP3A1 que es el sitio de metabolismo enzimático en la membrana intersticial para la ciclosporina. La hipoalbuminemia favorece la migración de CsA hacia los tejidos al reducir la presión oncótica intravascular mientras que la hiperlipoproteincemia favorece la retención de CsA en el compartimento central al incrementar la cantidad de CsA unida a lipoproteínas [57]. La ruta de eliminación de la CsA es básicamente biliar. Solamente de 1-6% del medicamento se elimina por vía renal. En pacientes con trasplante hepático se ha descrito que si tienen cifras de colesterol menores de 120mg/dL en la primera semana post-trasplante presentan más efectos adversos a la CsA, lo cual puede estar relacionado con un aumento en la cantidad de fármaco libre [58]. Se desconoce si las diferencias bioquímicas entre los estados de recaída y de remisión en síndrome nefrótico alteran la farmacocinética de la CsA y si estas diferencias son importantes como para realizar un ajuste de dosis.

- **Efectos adversos de la ciclosporina:** Dentro de los efectos secundarios más relevantes del uso de la CsA se encuentra la nefrotoxicidad creando cambios como fibrosis intersticial secundaria a daño vascular, atrofia tubular y aumento del grosor de la membrana basal. Estas lesiones se manifiestan clínicamente como disminución de la tasa de filtración glomerular con aumento de la creatinina. La nefrotoxicidad está mediada por la generación de radicales libres, liberación de endotelina 1 y daño celular como resultado de la inhibición de la calcineurina e inhibición de la glicoproteína P.

Las manifestaciones extrarenales más frecuentes son la hiperplasia gingival, hipertricosis, hipertensión arterial, hipercalemia, hipomagnesemia, pancitopenia, hiperglicemia, síntomas gastrointestinales, síndrome hemolítico-urémico y temblor fino de manos. La hiperplasia gingival es más marcada en pacientes que usan concomitantemente bloqueadores de calcio y

fenitoina. Puede haber elevación transitoria de las pruebas de función hepática relacionada con dosis altas del medicamento.

-Monitoreo de niveles de ciclosporina: Muchos centro utilizan el monitoreo de los niveles de ciclosporina basados en una medición de la concentración en valle en sangre total o plasma. Esta determinación de niveles en valle es un método mas barato aunque puede o no reflejar la exposición al fármaco. La experiencia con la medición de niveles calculando el área bajo la curva es limitada por su costo y requiere mayor número de muestras por paciente, pero informa sobre la cinética del medicamento. La ciclosporina requiere vigilancia estrecha ya que su eficacia y sus efectos tóxicos varían mucho de un individuo a otro.

Existen varios métodos para determinar los niveles de CsA:

- 1) Cromatografía líquida de alta presión (HPLC).
- 2) Radioinmunoanálisis no específico (RIA).
- 3) Radioinmunoanálisis específico.
- 4) Inmunoanálisis de fluorescencia polarizada específica (TDX).
- 5) Inmunoanálisis de fluorescencia polarizada específica.
- 6) Técnica de inmunoensayo enzimático multiplicado.

2. OBJETIVO

Estudiar la biodisponibilidad de CsA en pacientes con síndrome nefrótico durante las fases de recaída y remisión.

3. JUSTIFICACION

Se ha demostrado que la CsA es útil en pacientes con síndrome nefrótico, sin embargo se desconoce de qué manera el estado nefrótico influye sobre la farmacocinética del medicamento y

fenitoina. Puede haber elevación transitoria de las pruebas de función hepática relacionada con dosis altas del medicamento.

-Monitoreo de niveles de ciclosporina: Muchos centro utilizan el monitoreo de los niveles de ciclosporina basados en una medición de la concentración en valle en sangre total o plasma. Esta determinación de niveles en valle es un método mas barato aunque puede o no reflejar la exposición al fármaco. La experiencia con la medición de niveles calculando el área bajo la curva es limitada por su costo y requiere mayor número de muestras por paciente, pero informa sobre la cinética del medicamento. La ciclosporina requiere vigilancia estrecha ya que su eficacia y sus efectos tóxicos varían mucho de un individuo a otro.

Existen varios métodos para determinar los niveles de CsA:

- 1) Cromatografía líquida de alta presión (HPLC).
- 2) Radioinmunoanálisis no específico (RIA).
- 3) Radioinmunoanálisis específico.
- 4) Inmunoanálisis de fluorescencia polarizada específica (TDX).
- 5) Inmunoanálisis de fluorescencia polarizada específica.
- 6) Técnica de inmunoensayo enzimático multiplicado.

2. OBJETIVO

Estudiar la biodisponibilidad de CsA en pacientes con síndrome nefrótico durante las fases de recaída y remisión.

3. JUSTIFICACION

Se ha demostrado que la CsA es útil en pacientes con síndrome nefrótico, sin embargo se desconoce de qué manera el estado nefrótico influye sobre la farmacocinética del medicamento y

fenitoina. Puede haber elevación transitoria de las pruebas de función hepática relacionada con dosis altas del medicamento.

-Monitoreo de niveles de ciclosporina: Muchos centro utilizan el monitoreo de los niveles de ciclosporina basados en una medición de la concentración en valle en sangre total o plasma. Esta determinación de niveles en valle es un método mas barato aunque puede o no reflejar la exposición al fármaco. La experiencia con la medición de niveles calculando el área bajo la curva es limitada por su costo y requiere mayor número de muestras por paciente, pero informa sobre la cinética del medicamento. La ciclosporina requiere vigilancia estrecha ya que su eficacia y sus efectos tóxicos varían mucho de un individuo a otro.

Existen varios métodos para determinar los niveles de CsA:

- 1) Cromatografía líquida de alta presión (HPLC).
- 2) Radioinmunoanálisis no específico (RIA).
- 3) Radioinmunoanálisis específico.
- 4) Inmunoanálisis de fluorescencia polarizada específica (TDX).
- 5) Inmunoanálisis de fluorescencia polarizada específica.
- 6) Técnica de inmunoensayo enzimático multiplicado.

2. OBJETIVO

Estudiar la biodisponibilidad de CsA en pacientes con síndrome nefrótico durante las fases de recaída y remisión.

3. JUSTIFICACION

Se ha demostrado que la CsA es útil en pacientes con síndrome nefrótico, sin embargo se desconoce de qué manera el estado nefrótico influye sobre la farmacocinética del medicamento y

si las diferencias de biodisponibilidad que existen durante el estado nefrótico son de magnitud importante como para recomendar ajuste de dosis.

4. HIPÓTESIS

La biodisponibilidad de la CsA se modifica durante el estado nefrótico en comparación con la fase de remisión.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo abierto en pacientes pediátricos con síndrome nefrótico corticorresistente, definido como la falta de respuesta al tratamiento de 4 semanas con esteroides 60mg/m²sc/día seguido de 40mg/m²sc/días alternos durante cuatro semanas, atendidos en el Departamento de Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez. El estudio se llevó a cabo de acuerdo a las recomendaciones de la Declaración de Helsinki para investigación en seres humanos.

Criterios de Inclusión

1. Niños y niñas con síndrome nefrótico primario corticorresistente con edad entre 5 y 12 años.
2. Función renal normal (depuración de creatinina por fórmula de Schwartz [74] mayor de 70ml/min/1.73 m²SC).
3. Pacientes sin infecciones en el momento de iniciar tratamiento.
4. Consentimiento informado de los padres para participar en el estudio.

si las diferencias de biodisponibilidad que existen durante el estado nefrótico son de magnitud importante como para recomendar ajuste de dosis.

4. HIPÓTESIS

La biodisponibilidad de la CsA se modifica durante el estado nefrótico en comparación con la fase de remisión.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo abierto en pacientes pediátricos con síndrome nefrótico corticorresistente, definido como la falta de respuesta al tratamiento de 4 semanas con esteroides 60mg/m²sc/día seguido de 40mg/m²sc/días alternos durante cuatro semanas, atendidos en el Departamento de Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez. El estudio se llevó a cabo de acuerdo a las recomendaciones de la Declaración de Helsinki para investigación en seres humanos.

Criterios de Inclusión

1. Niños y niñas con síndrome nefrótico primario corticorresistente con edad entre 5 y 12 años.
2. Función renal normal (depuración de creatinina por fórmula de Schwartz [74] mayor de 70ml/min/1.73 m²SC).
3. Pacientes sin infecciones en el momento de iniciar tratamiento.
4. Consentimiento informado de los padres para participar en el estudio.

Criterios de Exclusión

1. Pacientes que reciban algún medicamento que interfiera con las cifras de ciclosporina en sangre (ver Tabla 3).
2. Pacientes con afección hepática de cualquier índole.
3. Síndrome de malabsorción intestinal.
4. Deterioro en la función renal (depuración de creatinina por fórmula de Schwartz menor de 70ml/min/1.73 m²SC).
5. Imposibilidad para comprar el medicamento experimental.

Criterios de Eliminación

1. Desarrollo de un proceso infeccioso que requiera la disminución o el retiro del tratamiento con ciclosporina.
2. Evidencia de efectos tóxicos graves de ciclosporina (hipertensión arterial de difícil control, hepatotoxicidad, deterioro en la función renal en forma permanente con elevación de creatinina mayor de 0.3mg/dL con respecto al valor basal) que no cedan con la disminución de la dosis del medicamento.

Cálculo del tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se obtuvo con el programa Sigma Stat. Considerando que en un estudio piloto realizado en el Hospital Infantil de México respondieron en forma completa 50% de los pacientes tratados con CsA y si se espera una diferencia en la biodisponibilidad de medicamento entre la recaída y la remisión sea de por lo menos 20% se requiere un mínimo de 3 pacientes para realizar una prueba de t pareada, con una potencia de 80% y β de 0.5, es decir un mínimo de seis

pacientes con síndrome nefrótico esperando que tres remitan en forma completa. El estudio pudo llevarse a cabo en 10 pacientes.

Diseño Experimental

Se realizó un estudio prospectivo, abierto en donde los pacientes una vez seleccionados para entrar al estudio recibieron CsA microemulsión 6mg/Kg/día dividida en dos dosis cada 12 horas (08:00 y 20:00) mezclada con jugo de naranja natural. Una semana después de haber iniciado el tratamiento ingresaron a la sala de Nefrología del Hospital Infantil de México y se tomaron muestras de 1.5ml sangre total para determinación de CsA por TDx a las 0, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 y 12 horas. Posterior a la realización del perfil farmacocinético se inició prednisona 30m/m²sc/día por 4 semanas y posteriormente se disminuyó a días alternos durante 4 meses. Un mes después de haber terminado el tratamiento con prednisona 24 semanas después del inicio de CsA ingresaron para un nuevo perfil farmacocinético de CsA.

Los pacientes tuvieron seguimiento clínico quincenal en la Consulta Externa de Nefrología los primeros 2 meses de tratamiento, posteriormente el control fue mensual. En cada visita además del examen clínico completo se solicitaron los siguientes exámenes de laboratorio: creatinina sérica, transaminasas, proteínas totales y sus fracciones, colesterol, triglicéridos, biometría hemática completa, examen general de orina y proteinuria de 12 horas.

Se definió como remisión completa del síndrome nefrótico cuando se observó disminución de la proteinuria a valores inferiores a 4mg/m²SC/hora en colección nocturna de orina de 12 horas, o 0.15g/L en examen general de orina, con corrección de la hipoalbuminemia e hipercolesterolemia y desaparición completa del edema. Se definió como remisión parcial cuando se observó reducción importante de la proteinuria manteniéndose la misma en valores entre 5 a 20mg/m²SC/hora ó entre 0.15 a 1g/L, con elevación de la concentración de albúmina sérica por arriba de 2.5g/dL y desaparición completa del edema. Se consideró falta de respuesta al

tratamiento cuando la proteinuria se mantuvo por arriba de $20\text{mg}/\text{m}^2\text{SC}/\text{hora}$ ó $1\text{g}/\text{L}$ con hipoalbuminemia persistente con o sin edema.

Análisis estadístico

Se determinó la proporción de pacientes en los que remitió el síndrome nefrótico. Se realizaron curvas de concentración plasmática vs tiempo para cada paciente en las semanas 1 y 24. Los parámetros farmacocinéticos fueron analizados con el programa WinNonLin 98. Se compararon los parámetros farmacocinéticos de cada paciente en la semana 1 y semana 24 con la prueba t de Student pareada y se analizaron en forma separada los pacientes que respondieron al tratamiento y los que fracasaron.

6. RESULTADOS

El estudio se llevó a cabo en 10 pacientes, 6 fueron del sexo masculino. La edad promedio fue de 5.7 ± 2.9 años, en cuanto al diagnóstico histopatológico 5 pacientes tenían HSF y 5 PMD. Las características clínicas de los pacientes en el momento de ingresar al estudio se describen en la tabla II.3.

Tabla II.3. Características generales de los pacientes.

Paciente	Sexo	Edad	Tiempo con SN (meses)	Diagnóstico histopatológico
1	M	5 a	6	HSF
2	M	1a 11m	3	HSF
3	M	7a 8m	21	HSF
4	F	12a 11m	51	HSF
5	F	6a 7m	24	HSF

tratamiento cuando la proteinuria se mantuvo por arriba de $20\text{mg}/\text{m}^2\text{SC}/\text{hora}$ ó $1\text{g}/\text{L}$ con hipoalbuminemia persistente con o sin edema.

Análisis estadístico

Se determinó la proporción de pacientes en los que remitió el síndrome nefrótico. Se realizaron curvas de concentración plasmática vs tiempo para cada paciente en las semanas 1 y 24. Los parámetros farmacocinéticos fueron analizados con el programa WinNonLin 98. Se compararon los parámetros farmacocinéticos de cada paciente en la semana 1 y semana 24 con la prueba t de Student pareada y se analizaron en forma separada los pacientes que respondieron al tratamiento y los que fracasaron.

6. RESULTADOS

El estudio se llevó a cabo en 10 pacientes, 6 fueron del sexo masculino. La edad promedio fue de 5.7 ± 2.9 años, en cuanto al diagnóstico histopatológico 5 pacientes tenían HSF y 5 PMD. Las características clínicas de los pacientes en el momento de ingresar al estudio se describen en la tabla II.3.

Tabla II.3. Características generales de los pacientes.

Paciente	Sexo	Edad	Tiempo con SN (meses)	Diagnóstico histopatológico
1	M	5 a	6	HSF
2	M	1a 11m	3	HSF
3	M	7a 8m	21	HSF
4	F	12a 11m	51	HSF
5	F	6a 7m	24	HSF

6	M	3a 6m	21	PMD
7	F	4a	9	PMD
8	F	5a 4m	12	PMD
9	M	7a	3	PMD
10	M	5a	23	PMD

M: Masculino, F: Femenino, HSF: Esclerosis segmentaria y focal, PMD: Proliferación mesangial difusa

Siete pacientes respondieron al tratamiento con CsA, y de éstos dos tuvieron remisiones parciales. Tres pacientes no respondieron en forma bioquímica ya que persistieron con proteinuria masiva, hipoalbuminemia e hipercolesterolemia, sin embargo desapareció el edema. El paciente 9 no recibió prednisona ya que respondió en la primera semana de tratamiento con CsA. En la Tabla II.4 se describen el tipo de respuesta y el tiempo en el que se alcanzó la remisión. Las variables bioquímicas en antes de iniciar CsA (semana 0), una semana y 24 semanas después de iniciado el tratamiento se describen en la tabla II.5. Hubo diferencia significativa en los valores de colesterol, triglicéridos, albúmina y proteinuria entre la semana 0 y semana 24, no así para hematócrito y creatinina sérica.

Tabla II.4. Tipo de respuesta y tiempo en el que se alcanzó la remisión en 10 pacientes con SNCR tratados con CsA.

Paciente	Tipo de respuesta a las 24 semanas	Tiempo en que se alcanzó la respuesta
1	Sin respuesta	
2	Remisión completa	4 semanas
3	Remisión completa	20 semanas
4	Remisión completa	12 semanas
5	Remisión completa	8 semanas

6	Sin respuesta	
7	Sin respuesta	
8	Remisión parcial	12 semanas
9	Remisión completa	1 semana
10	Remisión parcial	8 semanas

En la Tabla II.6 se muestran los parámetros farmacocinéticos en las semanas 1 y 24 en los pacientes que remitieron y en los que no hubo respuesta al tratamiento (valor promedio \pm DS). Hubo diferencia significativa en los valores de ABC y t_{max} en la semana 1 y 24 en el grupo de pacientes que respondieron. Para el análisis estadístico se excluyó al paciente 9 ya que se encontraba en remisión desde la primera semana.

Tabla II.6.- Parámetros farmacocinéticos en las semanas 1 y 24 en los pacientes que respondieron y en los que no hubo respuesta al tratamiento (valor promedio \pm DS).

	ABC		C_{max}		t_{max}		$t_{1/2}$	
	S1	S24	S1	S24	S1	S24	S1	S24
Respondieron (n = 7)	5120.39 \pm 703.07	3300.54 \pm * 230.12	1079 \pm 158.51	812.86 \pm 51.19	1.86 \pm 0.14	1.00 \pm * 0.00	4.86 \pm 0.62	4.38 \pm 0.27
No respondieron (n = 3)	3160 \pm 1634	4560.92 \pm 1418	895 \pm 336.61	1218 \pm 247	1 \pm 0.00	1.33 \pm 0.33	2.96 \pm 0.70	3.35 \pm 0.56

* p < 0.05

En la tabla II. 7 se muestra el estado clínico de cada paciente en la semana 1 y 24 así como los valores de ABC y niveles en valle. Llama la atención que la paciente 7 tenía niveles en valle indetectables en la primera semana, una baja biodisponibilidad podría explicar la falta de respuesta. El paciente 9 se encontraba en remisión una semana después de haber iniciado el tratamiento con ciclosporina, y el ABC y los niveles en valle son similares en la semana 1 y 24.

Tabla II.7. Estado clínico de cada paciente en la semana 1 y 24 así como los valores de ABC y niveles en valle.

Paciente	Semana 1			Semana 24		
	Estado clínico	ABC (ng/ml/h)	Niveles en valle(ng/ml)	Estado clínico	ABC (ng/ml/h)	Niveles en valle(ng/ml)
1	Recaída	6400.25	240	Recaída	7395.5	287
2	Recaída	4490	104	Remisión	3506	136
3	Recaída	8728.75	297	Remisión	3670.25	112
4	Recaída	5947.5	218	Remisión	2478.5	42
5	Recaída	5217.25	152	Remisión	2499.25	58
6	Recaída	1917.25	23	Recaída	3027.25	33
7	Recaída	1163	0	Recaída	3260	32
8	Recaída	4203	81	Remisión parcial	4091	86
9	Remisión	2805.25	61	Remisión	3243.25	82
10	Recaída	4451	128	Remisión parcial	3615.5	81

En la Figura II. B se muestran las curvas de concentración plasmática vs tiempo de cada paciente en la semana 1 (●) y semana 24 (○). La diferencia en biodisponibilidad es muy evidente en los pacientes que respondieron en forma completa (2, 3, 4 y 5) en el caso del paciente 9 los dos estudios farmacocinéticos se hicieron en estado de remisión y probablemente debido a esto no se encuentra diferencia entre la semana 1 y 24, los pacientes con remisión parcial tienen una biodisponibilidad similar en la semana 1 y 24 mientras que los pacientes que no respondieron tienen una mayor biodisponibilidad a las 24 semanas.

En la Figura II.C se muestra el área bajo la curva en las semanas 1 y 24 en los pacientes que respondieron y en el grupo de pacientes sin respuesta. Para la elaboración de este gráfico se eliminó al paciente 9 ya que se encontraba en remisión desde la primera semana.

Dado que se ha mencionado que los pacientes con hipercolesterolemia requieren mayor dosis de CsA para alcanzar la remisión del síndrome nefrótico, se analizó la cifra de colesterol inicial y el tipo de respuesta obtenido en los 10 pacientes tratados sin observar diferencia significativa (Figura II.D.).

7. DISCUSIÓN

Aunque en la práctica clínica es difícil tener un grupo de pacientes homogéneo, se abundó en la introducción sobre las diversas causas de síndrome nefrótico así como los diferentes tipos histológicos que pueden ser encontrados y que influyen tanto en la respuesta a los medicamentos como en el progreso de la lesión renal.

En los 10 pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente estudiados, la CsA resultó ser un fármaco de utilidad ya que 70% respondieron al tratamiento, cabe mencionar que incluso los pacientes que persistieron con las características bioquímicas del síndrome nefrótico tuvieron una mejoría en el estado clínico con desaparición del edema. La respuesta terapéutica se obtuvo entre las semanas 1 y 20. Los pacientes que presentaron remisión completa tuvieron una mayor biodisponibilidad de CsA durante la fase de recaída, con un incremento en el ABC de 36%. Lo anterior probablemente esté relacionado a una mayor unión a lipoproteínas ya que el medicamento es altamente lipofílico y el estado nefrótico se caracteriza por hiperlipidemia que se corrige en el estado de remisión. Vermillet y col. habían descrito una mayor biodisponibilidad de CsA al administrarla en forma IV en pacientes con síndrome nefrótico [57], pero no encontraron cambios cuando se administró por vía oral oral, tal vez porque utilizaron la formulación tradicional de CsA que depende mucho de la secreción biliar para su absorción así como de los alimentos concomitantes y con la que se ha demostrado una gran variabilidad interindividual, a diferencia de la formulación en microemulsión cuya absorción ya no depende de la secreción biliar [77, 78]. Llama la atención que los pacientes con remisión parcial tienen una farmacocinética similar tanto en la fase nefrótica como en la fase de remisión parcial (pacientes 8 y 10, Tabla II.7) a diferencia de los pacientes sin respuesta en quienes a las 24 semanas de tratamiento aumenta la biodisponibilidad (pacientes 1, 6 y 9), si bien los cambios en la biodisponibilidad tanto en los pacientes con remisión parcial como en los que no respondieron no son estadísticamente significativos ($p = 0.0571$) es necesario un mayor número de pacientes para poder documentar si existen diferencias. En receptores de trasplante renal se ha descrito un

incremento de la biodisponibilidad de CsA con la terapia crónica ya que inhibe su propio metabolismo [79] y posiblemente este efecto se ve reflejado en los pacientes que persisten nefróticos y reciben terapia crónica con CsA.

El diagnóstico histopatológico no influyó en el tipo de respuesta, hubo pacientes con HSF y PMD que respondieron al tratamiento y que fracasaron. Para fines del protocolo todos los pacientes recibieron la misma dosis de CsA sin realizar ajuste de acuerdo a la cifra de colesterol sérico, no se observó una relación entre la hiperlipidemia y el tipo de respuesta ya que no hubo diferencia significativa en las cifras de colesterol inicial entre los pacientes que respondieron al tratamiento y los que permanecieron nefróticos, sin embargo el tamaño de la muestra es pequeño. Se ha documentado en series con mayor número de pacientes que la hiperlipidemia es causa de mala respuesta al tratamiento con CsA [52] y que los niveles bajos de colesterol favorecen la presentación de efectos adversos [58]. Llama la atención que aún en los pacientes que persistieron nefróticos disminuyó la cifra de colesterol y triglicéridos a las 24 semanas de tratamiento con CsA (Tabla II.5).

Los pacientes 6 y 7, que no respondieron al tratamiento, tuvieron una mala biodisponibilidad inicial de CsA, con ABC de 1917 y 1163 ng/ml/h respectivamente, el paciente 6 incluso tuvo niveles en valle de 0 en la primera semana de tratamiento, tal vez en este tipo de casos sea conveniente cambiar el intervalo de dosificación y en vez de administrar la CsA cada 12 horas se deba cambiar a cada 8 horas o bien incrementar la dosis del medicamento.

Los resultados de este trabajo muestran que existe una mayor biodisponibilidad de la CsA durante el estado nefrótico en los pacientes que responden al tratamiento. En la práctica clínica se suele disminuir la dosis de CsA una vez que el paciente ha respondido y se ajusta al mínimo indispensable para mantener al paciente en remisión.

Durante la fase nefrótica existe una mayor cantidad de CsA unida a lipoproteínas que no llega al sitio intracelular para ejercer el efecto inmunosupresor y esta situación se resuelve una vez que remite el estado nefrótico y los valores de albúmina, colesterol y triglicéridos vuelven a cifras

normales. En el presente trabajo se encontró un aumento en la biodisponibilidad de CsA en el estado nefrótico en un 36% de los pacientes que respondieron en forma completa. Es necesario realizar estudios que relacionen la farmacocinética con la farmacodinamia y de esta manera poder recomendar un esquema terapéutico apropiado que considere el grado de inmunosupresión.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Orth S, Ritz E: The Nephrotic Syndrome. *N Engl J Med* 17:1202-1211, 1998
2. International Study of Kidney Diseases in Children: Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int* 13:159-165, 1978
3. Nash M, Edelman C, Burnstein J, Barnett H: The nephrotic syndrome, in *Pediatric Kidney Disease*, edited by Edelman C, Boston, Little, Brown and Company, 1992, pp 1247-1266
4. Barrat TM, Clark G: Minimal change nephrotic syndrome and focal glomerulosclerosis, in *Pediatric Nephrology*, edited by Holliday AM BT, Avner DE, Baltimore, Williams and Wilkins, 1994, pp 767-787
5. Schlesinger E, Sultz H, Mosher W, Feldman J: The nephrotic syndrome. Its incidence and implications in the community. *Am J Dis Child* 116:623-632, 1968
6. Gordillo P, Muñoz A: Epidemiology around the world: México, in *Pediatric Nephrology*, edited by Holliday AM BT, Vernier LR, 2nd ed ed, Baltimore, Williams and Wilkins, 1987, p 360
7. Primack W, Schulman S, Kaplan B: An analysis of the approach to management of childhood nephrotic syndrome by pediatric nephrologists. *Am J Kidney Dis* 23:524-527, 1994
8. Striker L, Olson J, Striker G: Handling and preparation of specimens, in *The Renal Biopsy*, edited by Striker LJ OJ, Striker GE, 2nd ed ed, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1990, pp 37-40
9. Habib R: Focal glomerular sclerosis. *Kidney Int* 4:335-361, 1973
10. Olson J, Schwartz M: The Nephrotic syndrome: Minimal change disease, focal segmental glomerulosclerosis and miscellaneous causes, in *Heptinstall's Pathology of the Kidney*, edited by Jennette JC OJ, Schwartz MM, Silva FG, 5th ed ed, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1998, pp 187-257
11. Cameron J: The natural history of glomerulonephritis., in *Renal disease*, edited by Black D JN, Oxford, Blackwell ed, 1979, p 329

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

12. Churg J, Habib R, White R: Pathology of the nephrotic syndrome in children. A report of the international study of kidney disease in children. *Lancet* 1:1299, 1970
13. Cameron J: The enigma of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 57:S-119-131, 1996
14. Cameron J, Senguttuvan P, Hartley B, Rigden S, Chantler C, Koffman G, Williams D, Ogg C: Focal segmental glomerulosclerosis in fifty-nine renal allografts from a single centre: analysis of risk factors for recurrence. *Transplant Proc* 21:2117-12302., 1989
15. Artero M, Biava C, Amend W, Tolmanovich S, Vicenti F: Recurrent focal glomerulosclerosis: natural history and response to therapy. *Am J Med* 92:375-383., 1992
16. Kim E, Striegel J, Kim Y, Matas A, Najarian J, Mauer S: Recurrence of steroid resistant nephrotic syndrome in kidney transplants is associated with increased acute renal failure and acute rejection. *Kidney Int* 45:1440-1445, 1994
17. Raafat R, Travis L, Kalia A, Diven S: Role of transplant induction therapy on recurrence rate of focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 14:189-194, 2000
18. Silva F: Mesangial proliferative glomerulonephritis, in *Heptinstall's Pathology of the Kidney*, edited by Jennette JC OJ, Schwartz MM, Silva FG, 5th ed ed, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1998, pp 455-478
19. Tejani A, Nivastri A: Mesangial IgM nephropathy. *Nephron* 35:1-5, 1983
20. Kaku Y, Hisano S, Yamane I, Atea K, Ueda K, Sueishi K: Long term prognosis and prognostic factors of Japanese children with mesangial proliferative glomerulonephritis without IgA deposition. *Acta Paed Jpn* 37:458-463., 1995
21. Mc energy PT, Mc Adams AJ: Membranoproliferative glomerulonephritis: improved survival with alternate day prednisone therapy. *Clin Nephrol* 13: 117-24, 1980
22. Bergstein J: A practical approach to proteinuria. *Pediatr Nephrol* 13:607-700., 1999
23. Clark G, Barrat M: Steroid responsive nephrotic syndrome, in *Pediatric Nephrology*, edited by Barttat TM AE, Harmon WE, Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, p 732

24. Gitlin D, Janeway C, FL: Studies on the metabolism of plasma proteins in the nephrotic syndrome. Albumin, gamma globulin and iron binding globulin. *J Clin Invest* 35:44-56, 1956
25. Niaudet P: Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome, in *Pediatric Nephrology*, edited by Barrat TM AE, Harmon WE, 4th edition ed, Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, pp 749-763
26. Kaysen G: Hyperlipidemia in the nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 12:548, 1988
27. Krensky A, Ingelfinger J, Grupe W: Peritonitis in childhood nephrotic syndrome 1970-1980. *Am J Dis Child* 136:732-736, 1982
28. Wilfitz C, Katz S: Etiology of bacterial sepsis in nephrotic children. *Pediatrics* 56:598-601, 1975
29. Hoyer P, Gonda S, Barthels M, Krohin H, Brodel J: Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome. *Acta Ped Scand* 75:804-810, 1986
30. Citak A, Emre S, Sirin A, Bilge I, Nayir A: Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 14:138-142, 2000
31. Bargman J: Management of minimal lesion glomerulonephritis: evidence-based recommendations. *Kidney Int* 55:S3-S 16., 1999
32. International Study of Kidney Diseases in Children: Nephrotic syndrome in children: A randomized trial comparing two prednisone regimens in steroid responsive patients who relapse early. *J Pediatr* 95:239-243, 1979
33. Mendoza SA, Reznik VM et al. Treatment for steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Pediatr Nephrol* 4: 303-307, 1990
34. Barratt TM, Soothill J: Controlled trial of cyclophosphamide in steroid sensitive relapsing nephrotic syndrome of childhood. *Lancet* 2:479-482, 1970

35. Saldaña I, Velásquez J, García G, Urbina J, Romero N, Medeiros D, Muñoz A: Ineficacia de la mostaza nitrogenada en el tratamiento del síndrome nefrótico corticorresistente. *Bol Med Hosp Infant Mex* 55:144-147., 1998
36. Fahr A: Cyclosporin clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 24(6): 472-495, 1993.
37. Brabeltz T, Pfeuffer I et al: transforming growth factor B and cyclosporin A inhibit the inducible activity of the interleukin-2 gene T cells through a noncanonical octamer-binding site. *Mol Cell Biol* 13: 1155-1162, 1993.
38. Collaborative Study Group of Sandimmun in Nephrotic Syndrome: Safety and tolerability of cyclosporin A (Sandimmun) in idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 35:S48-60., 1991
39. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, Altieri P, Rivolta E, Rinaldi S, Ghio L, Lusvardi E, Gusmano R, Locatelli F, Pasquali S, Castellani A, Della Casa-Alberighi O: A randomized clinical trial of cyclosporine in steroid resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 43:1377-1384., 1993
40. Niaudet P, Habib R: Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis. *J Am Soc Nephrol* 5:1049-1056., 1994
41. Niaudet P, Fuchshuber A, Gagnadoux M, Habib R, Broyer M: Cyclosporine in the therapy of steroid resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney*:S85-S90., 1997
42. Velásquez J, Dobras R, Ocotitla J, Zavala N, Ramón G, Romero N, Gomezchico V, Medeiros D, Muñoz A: Tratamiento con ciclosporina en niños con síndrome nefrótico corticorresistente. *Bol Med Hosp Infant Mex* 53:109-116., 1996
43. Gregory M, Smoyer W, Sedman A, Kershaw D, Valentini R, Johnson K, Bunchman T: Long term cyclosporin therapy for pediatric nephrotic syndrome: a clinical and histologic analysis. *J Am Soc Nephrol* 7:543-549., 1996

44. Lieberman F, Tejani A: A randomized double-blind, placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol* 7:56-63., 1996
45. Ingulli E, Singh A, Ahmad H, Moazami S, Tejani A: Aggressive, long term cyclosporine therapy for steroid resistant glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 5:1820-1825, 1995
46. Singh A, Tejani C, Tejani A: One-center experience with cyclosporine in refractory nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 13:26-32., 1999
47. Smoyer W, Gregory M, Bajwa R, Johnson K, Bunchman T: Quantitative morphometry of renal biopsies prior to cyclosporine in nephrotic syndrome. *Ped Nephrol* 12:737-743, 1998
48. Meyrier A: Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporine A. *Am J Nephrol* 10:14-24, 1997
49. Meyrier A, Noel L, Auriche P, Callard P: Long term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 45:1446-1456, 1994
50. Melocoton L, Kamil E, Cohen A, Fine R: Long term cyclosporine A treatment of steroid resistant and steroid dependant nephrotic syndrome. *Am J Kid Dis* 18:583-588, 1991
51. Seikaly M, Prashner H, Nolde-Hurlbert B, Browne R: Long-term clinical and pathological effects of cyclosporin in children with nephrosis. *Pediatr Nephrol* 14:214-217, 2000
52. Ingulli E, Tejani A: Severe hypercholesterolemia inhibits cyclosporin A efficacy in a dose dependent manner in children with nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 3:245-249, 1992
53. Hino S, Takemura T, Okada M, Murakami K, Yagi K, Fukushima K, Yoshioka K: Follow up study of children with nephrotic syndrome treated with a long term moderate dose of cyclosporine. *Am J Kid Dis* 31:932-939, 1998
54. Rane A, Villeneuve J, Stone W, Nies A, Wilkinson G, Branch R: Plasma binding and disposition of furosemide in the nephrotic syndrome and in uremia. *Clin Pharm Ther* 24:199-207, 1978

55. Vhrovac B, Sarapa N, Bakran Y, Huic M, Macolic-Sarinto V, Francetic Y, Wolf-Coporda A: Pharmacokinetic changes in patients with oedema. *Clin Pharmacokinet* 28:405-418., 1995
56. Gugler R, Shoeman D, Huffinan D, Cohlma J, Azarnoff D: Pharmacokinetics of drugs in patients with nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 55:1182-1189, 1975
57. Vernillet L, Moulin C, Dadoun C, Le Bigot J, Fillastre J: Pharmacokinetics of cyclosporin A in patients with nephrotic syndrome. *Transplant Proc* 20:529-535, 1988
58. De Groen P: Cyclosporine A-Induced side effects related to a low total serum cholesterol level> an indication for a free cyclosporine A assay ? *Transplant Proc* 20:374-376, 1988
59. Yee GC, Lennon TP, Ginver DJ: Age-dependent cyclosporine pharmacokinetics in bone marrow transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther* 40: 438-443, 1986.
60. Bailey DG, Arnold DM, Spence JD: Grapefruit and drugs: How significant its interaction. *Clin Pharmacokinet* 26: 91-98 ,1994.
61. Benigni A, Morigi M, Perico N et al: The acute effect of FK 506 and CsA on endothelial cell function and renal vascular resistance. *Transplantation* 54: 775-80, 1992.
62. Heymann W, Lund H: Nephrotic syndrome in rats. *Pediatrics* 7:691-706, 1951
63. Bertani T, Poggi A, Pozzoni R, Delaini F, Sacchi G, Tohua Y, Mecca G, Remuzzi G, Donati M: Adriamycin induced nephrotic syndrome in rats. *Lab Invest* 46:16-23, 1982
64. Rossmann P, Bukovsky A, Matousovic K, Holub M, Kral J: Puromycin aminonucleoside nephropathy: ultrastructure, glomerular polyanion, and cell surface markers. *J Pathol* 148:337-348, 1986
65. Olson J, Rennke H, Venkatachalam M: Alterations in the charge and size selectivity barrier of the glomerular filter in aminonucleoside nephrosis in rats. *Lab Invest* 44:271-279, 1981
66. Pedraza-Chaverri J, Cruz C, Ibarra-Rubio M, Chavez M, Calleja C, Tapia E, del Carmen Uribe M, Romero L, Pena J: Pathophysiology of experimental nephrotic syndrome induced by puromycin aminonucleoside in rats I. hypoproteinemia, and renin-angiotensin-aldosterone system on sodium retention. *Rev Invest Clin* 42:29-38., 1990

67. Pedraza Chaverri J, Sosa G, Cruz C, Medina Campos O, Ibarra Rubio M: Time course analysis of serum and urinary proteins by SDS PAGE in experimental nephrotic syndrome. *Renal Failure* 18:181-194, 1996
68. Yamazaki T: Podocytic degeneration and regeneration in puromycin aminonucleoside nephropathy in the rat. *Pathol Int* 45:465-472, 1995
69. Hulton S, Neuhaus T, Dillon M, TM B: Circulating IL-2 R in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 51:583-584, 1997
70. Harris R: Molecular basis of injury and progression in focal glomerulosclerosis. *Nephron* 82:289-299, 1999
71. Desassis J, Raats C, Bakker M, van der Born J, Berden J: Antiproteinuric effect of ciclosporin A in adriamycin nephropathy in rats. *Nephron* 75:336-341, 1997
72. Ader JL, Rostaing L: Cyclosporin nephrotoxicity: pathophysiology and comparison with FK-506. *Curr Opin Nephrol Hypert* 7:539-545, 1998
73. Wang J, Yang A, Chen S, Young T, Chiang H, Liu H: Amelioration of antioxidant enzyme suppression and proteinuria in cyclosporin treated puromycin nephrosis. *Nephron* 65:418-425, 1993
74. Schwartz G, Feld L, Langford D: A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. *J Pediatr* 104:849-854, 1984
75. Coukell A, Plosker G: Cyclosporine Microemulsion (Neoral). A pharmacoeconomic review of its use compared with standard cyclosporin in renal and hepatic transplantation. *Pharmacoeconomics* 14:691-708, 1998
76. Noble S, Markham A: Cyclosporin. A review of the pharmacokinetics properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion based formulation (Neoral®). *Drugs* 50:924-941, 1995
77. Kahan B, Ried M, Newburguer J: Pharmacokinetics of cyclosporine in human renal transplantation. *Transplant Proc* 15:446-453, 1983