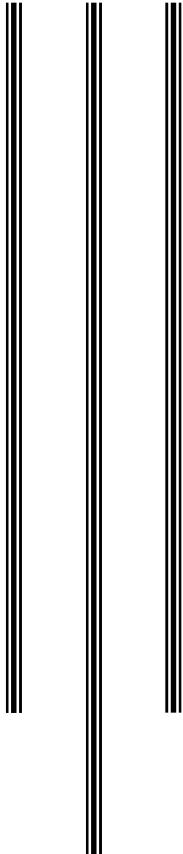




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



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

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

Dr. Rubén Gerardo Cisneros Estrada.



HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

TUTORA DE TESIS
DRA. MARA MEDEIROS DOMINGO.
JEFE DE LABORATORIO DE INVESTIGACIÓN EN
NEFROLOGÍA Y METABOLISMO MINERAL ÓSEO.



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.



Dr. Jaime Nieto Zermeno
Director de Enseñanza y Desarrollo Académico.
Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Tutora Dra. Mara Medeiros Domingo.
Jefe del Laboratorio de Investigación en Nefrología
y Metabolismo Mineral Óseo.

Asesor Dr. S. Valverde Rosas
Médico Adscrito al Servicio de Nefrología.

Coasesor Biol. Ana María Hernández Sánchez
Laboratorio de Investigación en Nefrología
y Metabolismo Mineral Óseo.

AGRADECIMIENTOS.

A mis padres Silvia y Rubén por su apoyo incondicional de cada día

En ocasiones sin ser merecido,

Por el amor brindado durante estos años,

A mis hermanos Yanet y Albert,

Y a todos aquellos que han contribuido directa o indirectamente a este logro más en mi vida.

ÍNDICE

SECCIÓN	PÁGINA
INTRODUCCIÓN	6
ANTECEDENTES	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
JUSTIFICACIÓN	13
OBJETIVOS	14
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	15
HIPÓTESIS	16
MATERIAL Y MÉTODOS	17
A) DEFINICION DE LA INTERVENCION	18
B) CRITERIOS EVALUACION INTERVENCION	18
C) ESCENARIO DEL ESTUDIO	19
D) TAMAÑO DE LA MUESTRA	20
E) VARIABLE DEPENDIENTE E INDEPENDENTE	21
F) CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION	25
G)CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	27

CONSIDERACIONES ÉTICAS	28
RESULTADOS	30
DISCUSIÓN	35
CONCLUSIONES	36
REFERENCIAS	37

INTRODUCCION.

La mayoría de los niños afectados con síndrome nefrótico idiopático (SNI) presentan al estudio de biopsia renal lesiones glomerulares mínimas y responden habitualmente al tratamiento con corticosteroides. Sin embargo una proporción aproximada de 5% de los niños presentan síndrome nefrótico corticorresistente (SNCR) (1). La mayoría de estos pacientes muestran en la biopsia renal lesiones glomerulares de esclerosis segmentaria y focal (GESF); en algunos casos las lesiones de esclerosis segmentaria muestran depósitos segmentarios y focales de IgM y C3. Dada su característica focal, en la biopsia renal de algunos pacientes, sobre todo si contiene pocos glomérulos corticales, puede no observarse la presencia de esta lesión.

La GESF casi siempre progresa a esclerosis glomerular difusa, a pesar de diversos tratamientos disponibles. La progresión a insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) es la evolución más frecuente, siendo el diagnóstico etiológico en 10% de los casos pediátricos que presentan IRCT (2). La mayoría de los niños con GESF no responden al tratamiento con corticosteroides o presentan dependencia a la administración de dosis altas del medicamento lo cual incrementa y agrava sus efectos colaterales. Sin embargo, debido a que los corticosteroides pueden en algunos casos inducir la remisión de la proteinuria y en otros reducir el grado de la misma (3), continúan siendo los medicamentos que deben ser utilizados en cualquier esquema de tratamiento de estos niños.

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

El fundamento para indicar tratamiento del SNI con GESF con drogas citotóxicas se basa en el postulado que la lesión glomerular y la proteinuria subsiguiente se debe a factores inmunológicos,

principalmente la secreción de una linfocina por los linfocitos T (3). La ciclofosfamida y el clorambucil han sido utilizados en el tratamiento del SNI con GESF desde la década de 1950. Se ha utilizado asimismo la mostaza nitrogenada (4). La principal indicación de los agentes citotóxicos es en el tratamiento de los pacientes con SNI de recaídas frecuentes o corticodependientes (3); sin embargo, a pesar que se continúan publicando informes del probable efecto favorable del tratamiento con ciclofosfamida en pacientes con SNCR (5), en un estudio controlado publicado por el *Internacional Study of Kidney Disease in Children* no se demostró la utilidad del tratamiento con ciclofosfamida a dosis de 2.5 mg/kg/día por 90 días (6).

ANTECEDENTES.

El síndrome nefrótico es una condición en la cual ocurre pérdida de proteínas a través de la membrana glomerular lo cual conduce nos lleva a la presencia de pérdida de proteínas de importancia la albumina la cual nos proporciona la presión oncótica intravascular que nos permite mantener un adecuado estado hídrico. Al existir pérdida y fuga de las mismas, conlleva a salida de líquido del espacio intravascular hacia el espacio intersticial, lo que clínicamente se presenta con el desarrollo de edema generalizado llamado (anasarca). La mayoría de los niños afectados con síndrome nefrótico idiopático (SNI) presentan al estudio de biopsia renal lesiones glomerulares mínimas y responden habitualmente al tratamiento con corticosteroides. Sin embargo una proporción aproximada de 5% de los niños presentan síndrome nefrótico corticorresistente (SNCR) (1). La mayoría de estos pacientes muestran en la biopsia renal lesiones glomerulares de esclerosis segmentaria y focal (GESF); en algunos casos las lesiones de esclerosis segmentaria muestran depósitos segmentarios y focales de IgM y C3.

La GESF casi siempre progresa a esclerosis glomerular difusa, a pesar de diversos tratamientos disponibles. La progresión a insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) es la evolución más frecuente, siendo el diagnóstico etiológico en 10% de los casos pediátricos que presentan IRCT (2). La mayoría de los niños con GESF no responden al tratamiento con corticosteroides o presentan dependencia a la administración de dosis altas del medicamento lo cual incrementa y agrava sus efectos colaterales. Sin embargo, debido a que los corticosteroides pueden en algunos casos inducir la remisión de la proteinuria y en otros reducir el grado de la misma (3), continúan siendo los medicamentos que deben ser utilizados en cualquier esquema de tratamiento de estos niños.

En los pacientes en quienes la enfermedad original fue SNCR con GESF comprobada por biopsia renal, la enfermedad recurre en 30 a 40% de los pacientes que reciben su primer trasplante renal. A

su vez, la GESF es la principal causa de pérdida del injerto dentro de las enfermedades renales que recurren en el riñón trasplantado (2).

Después de las primeras publicaciones en adultos (7) y niños (8-10) sobre la utilidad de la ciclosporina en el SNI, actualmente se considera el medicamento de primera elección en niños con SNCR incluyendo la GESF (11,12). El tratamiento con ciclosporina en niños con SNCR se basó inicialmente en el supuesto que la ciclosporina podría inhibir la “citocina responsable”, específicamente interleucina2 y gamma-interferón. A este respecto se ha observado que la eficacia de la ciclosporina depende más de la respuesta previa a los corticosteroides que de la histología renal. Así, en los pacientes con SNI corticosensible se han observado proporciones de remisión completa, parcial y resistencia de 73%, 7% y 20%, respectivamente; en los pacientes con SNCR las proporciones son 29%, 22% y 49%, respectivamente (7). Niaudet y colaboradores (10) demostraron en niños la mayor efectividad del tratamiento combinado de ciclosporina y corticosteroides.

Por otro lado, se ha observado que la ciclosporina ejerce un efecto antiproteinúrico en enfermedades renales que no tienen etiopatogenia inmunológica como es el caso de pacientes con diabetes mellitus y síndrome de Alport (3). Por lo anterior, se ha propuesto y demostrado que la ciclosporina posee propiedades farmacológicas que interfieren con la permeabilidad glomerular a la albúmina (13), independientemente de su efecto hemodinámico de vasoconstricción renal (14).

Por las consideraciones anteriores existe consenso que el tratamiento combinado de corticosteroides y ciclosporina tiene un papel definido dentro de los pocos tratamientos disponibles para los pacientes con SNCR y con GESF. Sin embargo, la experiencia del tratamiento a largo plazo con ciclosporina ha demostrado que ocurre un deterioro progresivo tanto de la velocidad de filtración glomerular como del flujo plasmático renal efectivo (15), lo que ha llevado a buscar otras alternativas de tratamiento.

A partir de las publicaciones iniciales de la utilidad del mofetil micofenolato (MMF) en diversas enfermedades glomerulares (16), este medicamento se ha utilizado en algunos casos de SNCR con

GESF, además de otros tipos de SNI (15,17,18). En un estudio publicado recientemente por Montané y colaboradores (19) se informó de los resultados del tratamiento combinado de corticosteroides, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y MMF en 9 niños con SNCR y GESF. Antes del inicio del tratamiento con MMF-IECA los pacientes recibieron tratamiento con metilprednisolona a dosis de 15 mg/kg cada semana por 4 a 8 semanas. El MMF se indicó a dosis de 250-500 mg/m²/día. La proteinuria, medida por la relación urinaria de proteína/creatinina, se redujo 43% después del inicio el tratamiento; después de 6 meses el índice U/P disminuyó 72% en relación a los niveles basales y dicho nivel se mantuvo hasta después de 24 meses de observación. A los 6 meses de iniciado el tratamiento tres pacientes presentaron remisión completa y los 6 restantes tuvieron remisión parcial. Es de notar que en este estudio se obtuvo remisión completa del SNI en 3 de 9 niños, una proporción semejante a la observada en los niños que reciben tratamiento con ciclosporina y prednisona (7).

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

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

para lograr la remisión fue largo (112 ± 24 días); se observó nefrotoxicidad reversible en 40% de los pacientes.

En un estudio publicado recientemente, Loeffler y colaboradores (22) presentaron su experiencia en el tratamiento con tacrolimus de 16 pacientes pediátricos con SNI resistente a otros tratamientos; 13 de estos pacientes presentaron GESF. La dosis de tacrolimus fue de 0.1 mg/kg/día y el periodo de observación fue de 0.5 a 18 meses. Se observó remisión completa en 81% y parcial de 13%. Además de los excelentes resultados obtenidos llamó la atención en este estudio la frecuencia de efectos colaterales observados que incluyeron anemia (un paciente), crisis convulsivas (un paciente), hipertensión arterial (5 pacientes) y septicemia (un paciente).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

-Hasta el momento no existen estudios descritos en la literatura que nos describan la eficacia de la utilización de esteroides combinado con ciclosporina Vs esteroide combinado con tacrolimus en disminución o ausencia de proteinuria, disminución de recaídas en el síndrome nefrótico idiopático corticorresistente.

Motivo por el cual se plantea la realización de este estudio para conocer la eficacia de la combinación tacrolimus-prednisona comparada con ciclosporina-prednisona, en el tratamiento del síndrome nefrótico idiopático corticorresistente en un grupo de pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

JUSTIFICACION.

-Los niños con Síndrome nefrótico corticorresistente progresan en una proporción importante a Insuficiencia Renal Crónico Terminal. Si se demuestra que el tratamiento con prednisona y tacrolimus induce remisión completa o parcial en una proporción superior a la obtenida con el tratamiento estándar con prednisona y ciclosporina, se podrá evitar la progresión a Insuficiencia Renal Crónico Terminal en estos pacientes de una manera mas oportuna.

Por consiguiente se mejoraría la calidad de vida que actualmente se brinda a los niños con diagnóstico de SNCR con el tratamiento estándar y a su vez se disminuiría la población que progresa a una enfermedad crónico terminal.

OBJETIVOS

-Objetivo general.

-Demostrar que el tratamiento de los niños con Síndrome Nefrótico Corticorresistente con prednisona y tacrolimus por un periodo de 12 meses condiciona mayor frecuencia de remisiones completas o parciales en relación al tratamiento estándar con ciclosporina y prednisona.

-Objetivos específicos.

-Proporcionar nuevos conocimientos acerca de la terapéutica actualmente utilizada en los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente.

-Mejorar el curso natural de la enfermedad que actualmente se sabe acerca del SNCR.

-Disminuir a largo plazo la proporción de pacientes que progresan a enfermedad crónica terminal actualmente reportada para el SNCR.

-Contribuir a la mejoría del tratamiento brindado a los paciente con SNCR en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

PREGUNTA DE INVESTIGACION.

¿El tratamiento combinado de tacrolimus y prednisona disminuirá el número de recaídas vistas en pacientes con Síndrome Nefrótico Corticorresistente en comparación con el tratamiento estándar de ciclosporina y prednisona?

HIPÓTESIS.

El tratamiento del SNCR, en niños de uno a 15 años de edad, con corticosteroides y tacrolimus, incrementa 30% el número de pacientes que presentan remisión completa, en relación al tratamiento estándar con prednisona y ciclosporina, sin acompañarse de efectos colaterales importantes atribuibles al mismo.

Hipótesis de investigación. Los pacientes con Síndrome Nefrótico Idiopático Corticorresistente que sean tratados con la combinación de prednisona y tacrolimus mostrarán un mayor número de remisiones en comparación con los pacientes tratados con tratamiento estándar.

Hipótesis nula. Los pacientes con Síndrome Nefrótico Idiopático Corticorresistente tratados con prednisona en combinación con tacrolimus mostrarán similitud en el número de remisiones en comparación con los pacientes tratados con prednisona combinada con ciclosporina,

Hipótesis descriptiva. Los pacientes con Síndrome Nefrótico Idiopático Corticorresistente tratados con prednisona en combinación con tacrolimus mostraran diferencia en el número de remisiones en comparación con los pacientes tratados con prednisona combinada con ciclosporina.

MATERIAL Y METODOS.

-Se realizará un estudio clínico comparativo y aleatorizado, en niños con Síndrome Nefrótico Corticorresistente atendidos en el Departamento de Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

-Se definió Síndrome Nefrótico Corticorresistente cuando después del tratamiento inicial de 4 semanas con prednisona a $60 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ no se observe remisión de la proteinuria. En estos casos después de reducir progresivamente la dosis de prednisona, se realizará biopsia renal percutánea. Se incluirán en el estudio los niños que al estudio histológico presenten GESF o en caso de biopsias renales con menos de 20 glomérulos con LGM, proliferación mesangial o esclerosis glomerular global focal.

-Se realizó una historia clínica y examen físico completos y se tomarán los siguientes exámenes de laboratorio y gabinete:

- a) En sangre: biometría hemática, creatinina, triglicéridos, colesterol, proteínas totales y fracciones, Aminotransferasas y bilirrubinas totales y fracciones.
- b) En orina: examen general de orina, proteinuria cuantitativa en colección nocturna de orina de 12 horas.

DEFINICION DE LA INTERVENCION.

- a) Grupo control: tratamiento estándar: a) Prednisona 60 mg/m²/día por 1 mes y 30 mg/m² cada 48 horas, en una sola dosis, por 5 meses. b) Ciclosporina: 5 mg/kg/día, dividida en dos dosis al día por 12 meses. Mantener niveles en sangre en valores entre 100 a 200 ng/mL.
- b) Grupo experimental: a) Prednisona: 60 mg/m²/día por 1 mes y 30 mg/m² cada 48 horas, en una sola dosis, por 5 meses; b) Tacrolimus: 0.10 mg/kg/día, dividida en dos dosis al día por 12 meses. Mantener niveles en sangre en valores entre 5 a 10 ng/mL

CRITERIOS PARA LA EVALUACION DE LA INTERVENCION.

- a) Control clínico cada 15 días durante el primer mes de tratamiento y posteriormente cada mes durante 5 meses y cada dos meses durante un año. Se efectuará determinación de peso, talla, presión arterial, signos de síndrome de Cushing secundario, infecciones intercurrentes y otras manifestaciones atribuibles al tratamiento.
- b) Se capacitó al familiar del paciente para llevar una bitácora diaria en donde anote el tratamiento proporcionado y la proteinuria cualitativa, con cinta reactiva, en la primera orina de la mañana.
- c) Examen general de orina en cada control, con cuantificación de la proteinuria en colección nocturna de orina de 12 horas.
- d) Exámenes en sangre semejantes a los del inicio cada mes durante 5 meses y cada dos meses durante un año.

Se registraron:

1. Remisión del síndrome nefrótico.
 - a) Se registró el periodo en que ocurre remisión completa o parcial del síndrome nefrótico
2. Episodios de recaídas del síndrome nefrótico.
 - a) Si ha ocurrido remisión completa se registrará el número de recaídas en el periodo de 12 meses de observación.
3. Curva de crecimiento e índice de masa corporal.
4. Presión arterial.
5. Signos del síndrome de Cushing.
6. Infecciones intercurrentes y su manejo.
7. Alteraciones en los niveles de creatinina en suero, aminotransferasas, y electrolitos.
8. Alteraciones neurológicas.

ESCENARIO DEL ESTUDIO.

Grupo de pacientes con diagnóstico de Síndrome nefrótico idiopático corticorresistente del servicio de Nefrología en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

En consideración que se ha observado aproximadamente 30% de frecuencia de remisión completa en los siguientes 12 meses después de haber completado el tratamiento estándar (TE) con corticosteroides y ciclosporina, se ha estimado que para demostrar un efecto benéfico del tratamiento con prednisona y tacrolimus (TPT) se requerirá alcanzar una frecuencia superior a 60% en la proporción de remisión completa en el grupo experimental. De esta manera el tamaño de la muestra incluye 13 niños en cada grupo de estudio; el cálculo se realizó de la manera siguiente: (34)

$$n = 2 [p \times q / d^2] \times (t_{2a} \times t_{2b})^2$$

$$n = 2 [(Proporción de remisiones con TE \times Proporción de remisiones con TPT) / Diferencia esperada^2] \times (80\% \text{ de poder de la probabilidad esperada}, P < 0.05)^2$$

$$n = 2 [(0.30 \times 0.60) / 0.30^2] \times (1.96 + 1.28)^2 = 13$$

VARIABLE DEPENDIENTE E INDEPENDIENTE.

A. Variable independiente:

1. Tipo de tratamiento:

- a) Tratamiento estándar, prednisona y ciclosporina: 12 meses (Grupo control).
- b) Tratamiento con prednisona y tacrolimus: 12 meses (Grupo experimental).

B. Variables dependientes:

- 1. Remisión completa. Desaparición de las manifestaciones clínicas del síndrome nefrótico (edema, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) y de la proteinuria (menos de 4 mg/h/m^2 , en colección nocturna de 12 horas).
- 2. Remisión parcial. Desaparición de las manifestaciones clínicas del síndrome nefrótico (edema, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) con reducción de la proteinuria en niveles entre 4 y 40 mg/h/m^2 , en colección nocturna de 12 horas.
- 3. No respuesta. Persistencia de las manifestaciones clínicas del síndrome nefrótico y de la proteinuria en un nivel superior a 40 mg/h/m^2 , en colección nocturna de 12 horas.
- 4. Recaída. Se considera recaída la reaparición de la proteinuria: mayor de 40 mg/hora/m^2 en orina de colección nocturna de 12 horas.

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

- a) Talla: variable continua que se medirá en cm por medio de un estadímetro en posición de pie. Se tomarán como referencia los valores publicados por Ogden y colaboradores (28)
- b) Peso e índice de masa corporal. Además del peso al ingreso al estudio (niño con edema generalizado), se realizará la determinación del peso al remitir la proteinuria y el edema (habitualmente alrededor de los 15 días de iniciado el tratamiento); este segundo peso será considerado como el peso inicial. Esta variable continua se empleará para calcular el índice de masa corporal por medio de la fórmula: $\text{Peso} \div \text{talla}^2$. Se emplearán como valores de referencia los descritos por Ogden y colaboradores (28). Se definirá como obesidad el índice de masa corporal mayor del percentil 95 (29)
- c) Presión arterial. Variable continua que se determinará en mm Hg, por medio de un esfigmomanómetro de mercurio empleando un manguito apropiado para la edad del niño: 7.9 a 9.0 cm de ancho por 17.0-19.0 cm de largo (30) La presión arterial sistólica y diastólica se determinarán en base al primero y quinto sonidos de Korotkoff, respectivamente. Los valores obtenidos se compararán con los valores de referencia según género y estatura en niños publicados en 2004 (31). Se clasificará como presión arterial normal alta los valores que se encuentren entre los percentiles 90 a 95 de los valores de referencia; la que es igual o mayor del percentil 95 se calificará como hipertensión arterial.
- d) Manifestaciones del síndrome de Cushing por corticosteroides. Variables nominales dicotómicas en las cuales se señalará la ausencia o presencia de las siguientes manifestaciones clínicas del síndrome de Cushing: obesidad,

acúmulo de grasa en la región del cuello, facies redondeada y estrías cutáneas.

- e) Infecciones: ante la sospecha de infección cutánea o de otros órganos y sistemas se obtendrán los cultivos y otros exámenes necesarios para identificar el posible agente etiológico y se dará el tratamiento correspondiente. Esta variable nominal dicotómica se clasificará inicialmente como la ausencia o presencia de una infección. Ante la presencia de una infección se clasificará en dos grupos: 1) leve-moderada: puede ser tratada ambulatoriamente con o sin el uso de antimicrobianos; 2) grave: requiere el internamiento del niño y la administración de medicamentos antimicrobianos por vía endovenosa.
- f) Elevación del nivel de creatinina en suero en proporción igual o superior a 50% del nivel basal previo al inicio el tratamiento. En estas circunstancias deberá reducirse en 30% la dosis diaria de ciclosporina o tacrolimus (32).
- g) Hiperkalemia. La elevación de los valores de potasio en suero por arriba de 5.0 mEq/L, deberá reducirse en 30% la dosis de ciclosporina o tacrolimus (32).
- h) Disfunción hepática: elevación de niveles de aminotransferasas e hiperbilirrubinemia. Reducir en 30% la dosis de ciclosporina o tacrolimus (32).
- i) Alteraciones neurológicas. Temblor, disestesias, cefalea, insomnio, crisis convulsivas. Requiere ajuste de la dosis de ciclosporina o tacrolimus o suspensión de ambos medicamentos (32).

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

CRITERIOS DE INCLUSION.

- a) Edad entre 1 a 15 años.
- b) Laboratorio: función renal (urea y creatinina) normal, complemento normal; proteinuria mayor de 40 mg/m²/hora, después de tratamiento con prednisona por lo menos durante 4 semanas.
- c) Ausencia de enfermedades que causan síndrome nefrótico en niños.
- d) No haber presentado respuesta al tratamiento con prednisona administrada a dosis de 60 mg/m²/día por 4 semanas.
- e) Presentar al estudio histológico de la biopsia renal lesiones de GESF, LGM, proliferación mesangial o esclerosis glomerular global y focal.
- f) Aceptación mediante consentimiento informado y asentimiento de los menores que puedan otorgarlo.

CRITERIOS EXCLUSION.

- a) Haber recibido tratamiento con corticosteroides y/o ciclosporina durante los seis meses previos.
- b) Insuficiencia renal.
- c) Hipocomplementemia.
- d) Síndrome nefrótico secundario a otra enfermedad renal o sistémica.
- e) Deseo voluntario de no recibir el tratamiento indicado.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

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

INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

El estudio se realizó obteniendo la información a través de los expedientes del archivo clínico del Hospital Infantil de México y fueron capturados en una hoja de calculo de el programa Excel del paquete Microsoft Office.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

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

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

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

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

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

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

Dado que se indico tratamiento medicamentoso con prednisona e inhibidores de calcineurina el estudio se consideró de riesgo mayor del mínimo. En caso de presentarse efectos colaterales graves por la corticoterapia o con los inhibidores de calcineurina, se proporcionó el tratamiento requerido y se suspendió o se redujo la dosis del medicamento correspondiente, según el caso.

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

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.

No aplican en el presente estudio.

ANALISIS ESTADÍSTICO.

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

RESULTADOS.

Se incluyeron 20 pacientes con seguimiento mínimo de doce meses, diez en cada grupo.

La demografía de los pacientes se describe en la Tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes aleatorizados en el estudio.

Valeros como mediana y rango o n y porcentaje.

	<i>PDN-CsA</i>	<i>PDN-FK</i>
<i>Edad (años)</i>	<i>4.3(2.4-17)</i>	<i>7.5(2.6-17.2)</i>
<i>Genero (M/F)</i>	<i>8/2</i>	<i>6/4</i>
<i>Tiempo con SN (meses)</i>	<i>17(2-22)</i>	<i>7(5-11)</i>
<i>Mediana (rango)</i>		
<i>Diagnostico Histopatológico (n%)</i>		
<i>Cambios Mínimos</i>	<i>4 (40%)</i>	<i>2 (20%)</i>
<i>Proliferación Mesangial</i>	<i>2 (20%)</i>	<i>2 (20%)</i>
<i>Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria</i>	<i>4 (40%)</i>	<i>6 (60%)</i>

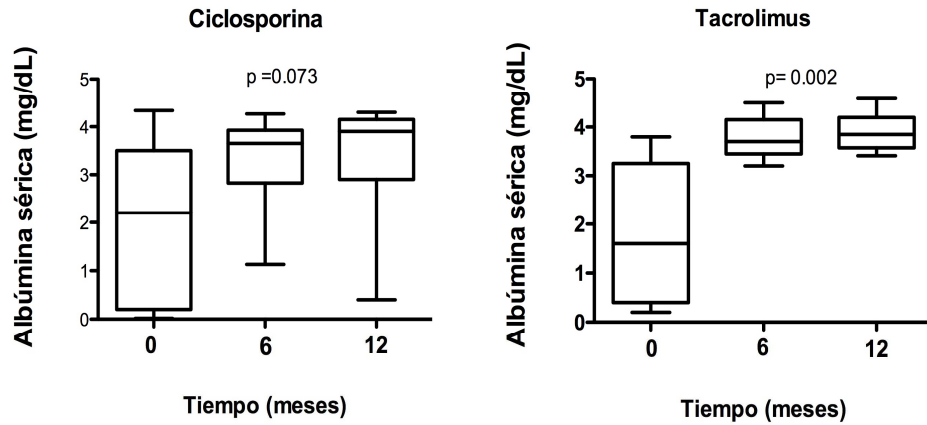
Tabla 2. Evolución de parámetros bioquímicos y función renal en pacientes aleatorizados en el estudio. Valores como mediana y percentil 25 y 75. Valor de p obtenido por prueba de Wilcoxo

	CyA+PDN n = 10	FK+PDN n= 10	valor p
Proteinuria (mg/m2SC/h)			
<i>Basal</i>	161 (45, 277)	54.5 (27, 276)	0.31
<i>6 meses</i>	2 (0.0, 45)	0.9 (0.3,3.5)	0.54
<i>12 meses</i>	3.5 (0.2, 15)	0.67(0, 2.5)	0.13
Colesterol mg/dL			
<i>Basal</i>	321 (160,538)	246 (192,488)	0.84
<i>6 meses</i>	201 (158,318)	161 (134,222)	0.16
<i>12 meses</i>	156 (124, 201)	154 (132, 187)	0.96
Creatinina mg/dL			
<i>Basal</i>	0.35 (0.30,0.55)	0.55 (0.4,0.80)	0.35
<i>6 meses</i>	0.35 (0.30,0.55)	0.55 (0.4,0.72)	0.10
Albúmina sérica mg/dL			
<i>Basal</i>	2.9 (0.7,3.3)	1.6 (0.4,3.2)	0.51
<i>6 meses</i>	3.6 (2.8,3.9)	3.7 (3.4,4.1)	0.62
<i>12 meses</i>	3.9 (2.9, 4.1)	3.8 (3.5, 4.2)	0.48

-Si se compara tacrolimus vs. Ciclosporina no hay diferencia significativa en los valores de albúmina, creatinina, proteinuria, colesterol, triglicéridos.

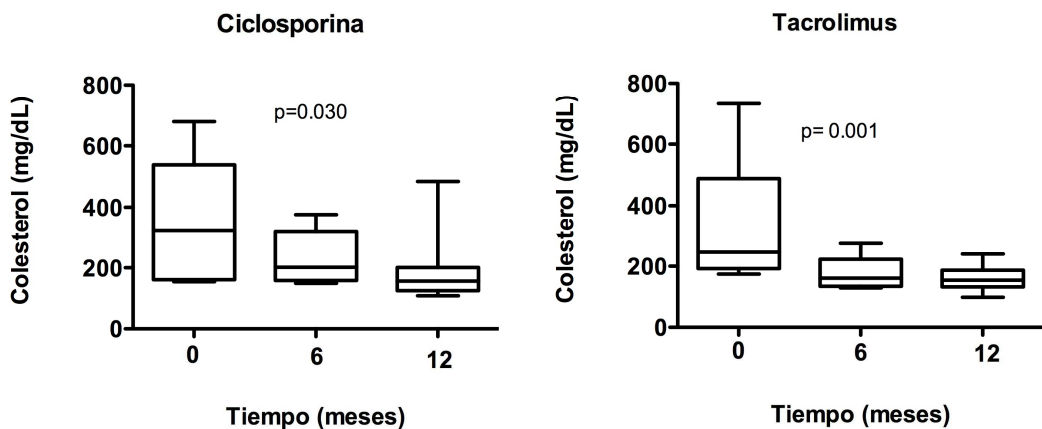
-Sin embargo, al comparar los valores basales 6 y 12 meses en cada grupo con una prueba de Kruskal Wallis, encontramos que la albumina sérica incrementa en forma significativa en los niños tratados con tacrolimus, no así los que recibieron ciclosporina (Figura 1).

Figura 1. comparativa de la albumina en pacientes con tratamiento a base de Ciclosporina Vs Tacrolimus.



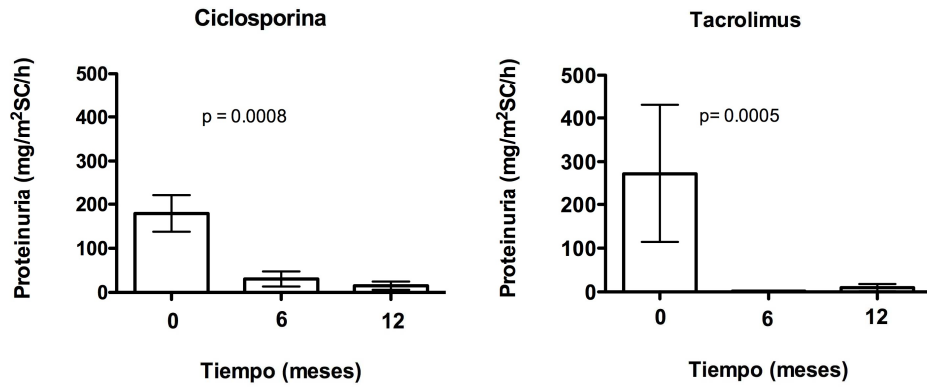
-El descenso que se observó en el colesterol es más acentuado en pacientes con tratamiento a base de tacrolimus en comparación con pacientes tratados con ciclosporina (Figura 2).

Figura 2. Gráfico comparativo del colesterol en pacientes con tratamiento a base Ciclosporina Vs Tacrolimus.



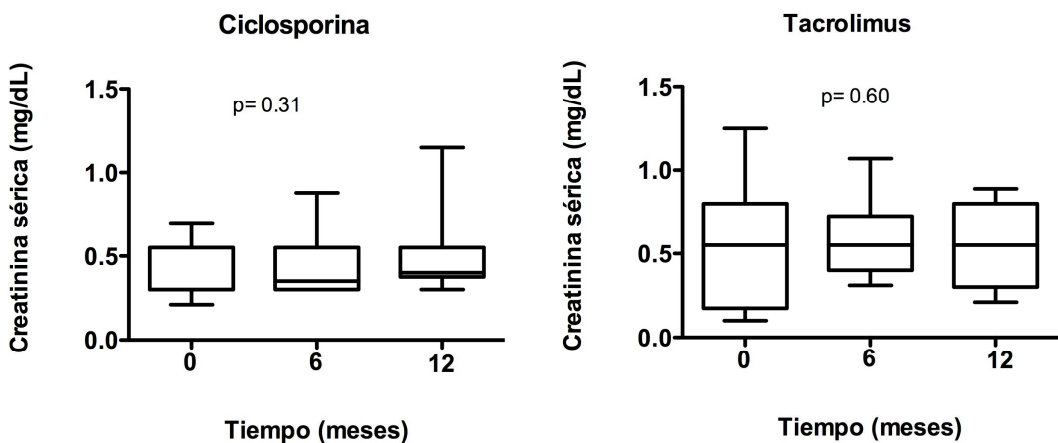
-Así mismo se observó una mayor disminución de la proteinuria en pacientes tratados con tacrolimus en comparación con aquellos tratados con ciclosporina. (Figura 3)

Figura 3. Gráfico comparativo de proteinuria en pacientes con tratamiento con Tacrolimus Vs Ciclosporina.



-No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la creatinina sérica ni en la velocidad de filtración glomerular estimada por fórmula de Schwartz en ambos grupos (Figura 4)

Figura 4. Gráfico comparativo de creatinina sérica en pacientes con tratamiento a base de Ciclosporina Vs Tacrolimus.



-Todos los pacientes tratados con tacrolimus tuvieron remisión parcial o completa a los doce meses mientras que ésta sólo la presentaron nueve pacientes tratados con ciclosporina ($p>0.05$), la proporción de remisiones completas fue mayor en los niños tratados con tacrolimus (90 vs 80%), sin embargo debido al escaso número de pacientes la diferencia no es estadísticamente significativa. (Tabla 3) presentaron hipertensión arterial de novo ocho pacientes tratados con CsA (80%) vs. un paciente tratado con tacrolimus (10%), $p<0.05$.

Tabla 3. Resultado de remisiones parciales y completas en ambos grupos, así como presentación de Hipertensión Arterial.

	CyA+PDN <i>n = 10</i>	FK+PDN <i>n= 10</i>	valor de p
HTA de inicio (n,%)	8 (80%)	1 (10%)	0.005
Remisión parcial o completa (n,%)	9 (90%)	10 (100%)	1.0
Completa	6 (60%)	9 (90%)	0.14

DISCUSION.

En este estudio realizado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, se pudo encontrar que el mayor numero de remisiones completas en pacientes tratados con ciclosporina a los 12 meses de seguimiento, esto en comparación con los pacientes tratados con ciclosporina. En cuanto a los valores como proteinuria, albumina, creatinina se encontro que no existe mayor diferencia entre uno y otro grupo, siendo mayormente importante la disminución del colesterol observada en pacientes tratados con tacrolimus combinado con prednisona.

Asi mismo se observo una presentación mayor de hipertensión de novo en los pacientes que fueron tratados con ciclosporina.

CONCLUSIONES.

- Se obtuvo un porcentaje similar en cuanto a la remisión parcial de los paciente tratados con tacrolimus/prednisona y ciclosporina/prednisona.
- Se encontró un mayor porcentaje en cuanto a la remisión completa en los pacientes tratados con la combinación de tacrolimus/prednisona en comparación con los pacientes tratados con ciclosporina.
- Hubo mayor porcentaje de pacientes con presencia de hipertensión arterial en pacientes tratados con ciclosporina como parte de los efectos adversos.
- Se requiere incluir mayor número de pacientes para continuar con el seguimiento del tratamiento combinado.

REFERENCIAS.

1. Falk RJ, Jennette C, Nachman PH. Glomerulopatías primarias. En: Brenner BM, ed. Brenner y Rector El riñón. Séptima ed. Madrid: Elsevier; 2005. p. 1293-1380.
2. Al-Akash SI, Ettenger RB. Kidney transplantation in children. En: Danovitch GM, ed. Handbook of kidney transplantation. Fourth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 414-50.
3. Meyrier A. Nephrotic focal segmental glomerulosclerosis in 2004: an update. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19: 2437-44.
4. Saldaña IM, Velásquez JL, García GZ, Urbina JC, Romero NB, Medeiros DM, Muñoz AR. Ineficacia de la mostaza nitrogenada en el tratamiento del síndrome nefrótico corticorresistente. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1998; 55: 144-7.
5. Bajpai A, Bagga A, Hari P, Dinda A, Srivastava RN. Intravenous cyclophosphamide in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2003; 18: 351-6.
6. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol.* 1996; 10: 590-3.
7. Meyrier A, Simon P, Perret G, Condamin-Meyrier MC. Remission of idiopathic nephrotic syndrome after treatment with cyclosporine A. *Br Med J.* 1986; 292: 789-92.
8. Tejani A, Butt K, Trachtman H, Suthanthiran M, Rosenthal CJ, Khawar R. Cyclosporine A induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. *Kidney Int.* 1988; 33: 729-34.
9. Niaudet P, Habib R. Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis. *J Am Soc Nephrol.* 1994; 5: 1049-56.
10. Niaudet P, French Society of Pediatrics. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *J Pediatr.* 1994; 125: 981-6.
11. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1993; 43: 1377-84.
12. Velásquez JL, Dobras RB, Ocotitla J, Zavala N, Ramón GG, Romero NB, Gomezchico VR, Medeiros M, Muñoz AR. Tratamiento con ciclosporina en niños con síndrome nefrótico corticorresistente. *Bol Med Hosp. Infant Mex.* 1996; 53: 109-15.
13. Zietse R, Wenting GJ, Kramer P, Schlekamp MADH, Weimar W. Effects of cyclosporine A on glomerular barrier function in the nephrotic syndrome. *Clin Sci.* 1992; 82: 641-50.

14. Schrijver G, Assmann KJM, Wetzels JFM, Berden JHM. Cyclosporin A reduces albuminuria in experimental anti-GBM nephritis independently from changes in GFR. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1149-54.
15. Gellermann J, Querfeld U. Frequently relapsing nephrotic syndrome: treatment with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19: 101-4.
16. Briggs WA, Choi MJ, Scheel PJ. Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am J Kidney Dis.* 1998; 31: 213-7.
17. Barletta GM, Smoyer WE, Bunchman TE, Flynn JT, Kershaw DB. Use of mycophenolate mofetil in steroid-dependent and –resistant nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42: 1114-20.
18. Bagga A, Hart P, Moudgil A, Jordan SC. Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid–dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42: 1114-20.
19. Montané B, Abitbol C, Chandar J, Strauss J, Zilleruelo G. Novel therapy of focal glomerulosclerosis with mycophenolate and angiotensin blockade. *Pediatr Nephrol.* 2003; 18: 772-7.
20. McCauley J, Shapiro R, Ellis D, Igdal H, Tzakis A, Tarzl TE. Pilot trial of FK 506 in the management of steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transpl.* 1993; 8: 1286-90.
21. Segarra A, Vila J, Pou L, Majo J, Arbos A, Quiles T, Piera LL. Combined therapy of tacrolimus and corticosteroids in cyclosporin-resistant or –dependent idiopathic focal glomerulosclerosis: a preliminary uncontrolled study with prospective follow-up. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17: 655-62.
22. Loeffler K, Gowrishankar M, Yiu V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19: 281-7.
23. Crew RJ, Radhakrishnan J, Apel G. Complications of the nephrotic syndrome and their treatment. *Clin Nephrol.* 2004; 62: 245-59.
24. Leonard MB, Feldman HI, Shults J, Zemel BS, Foster BJ, Stallings VA. Long-term, high-dose glucocorticoids and bone natural content in childhood glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *N Engl J Med.* 2004; 351: 868-75.
25. Karaaslan BN, Emre S, Sirin A, Bilge I. Biochemical bone markers in nephrotic children. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19: 869-74.
26. Foster BJ, Shults J, Zemel BS, Leonard MB. Interactions between growth and body composition in children treated with high-dose chronic glucocorticoids. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80: 1334-41.

27. Buttgereit F, Burmester GR, Lipworth BJ. Optimised glucocorticoid therapy: the sharpening of an old spear. *Lancet*. 2005; 365: 801-4.
28. Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, et al. Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States: improvements to the 1977 National Center for Health Statistics version. *Pediatrics*. 2002; 109: 45-60.
29. Krebs NF, Jacobson MS. Prevention of pediatric overweight and obesity. *Pediatrics*. 2003; 112: 424-30.
30. Velásquez JL. Hipertensión arterial en niños y adolescentes. México: Intersistemas; 2005.
31. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004; 114 (Parte 2 de 3): 555-577.
32. Danovitch GM. Immunosuppressive medications and protocols for kidney transplantation. En: Danovitch GM, ed. *Handbook of kidney transplantation*. Fourth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 72-134.
33. George J. Scwartz, MD, Luc P Brion, MD y Adrian Spitzer, MD. Uso de la concentración plasmática de creatinina para estimar el índice de filtración glomerular en lactantes, niños y adolescentes *Clinic Pediatr Norteam* 1987;3:615-636.
34. Brown GW. Sample size. *Am J Dis Child*. 1988; 142: 1213-5.