



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA**

T E S I S

**EFFECTO DE CICLOSPORINA A EN ADULTOS CON
GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA PRIMARIA SIN
RESPUESTA A TRATAMIENTO**

**PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN:
NEFROLOGÍA**

P R E S E N T A :

DRA. MARTHA SANCHEZ VIDALES



ASESOR: DR. JAIME SALVADOR CASTILLO RODRIGUEZ

MÉXICO, D. F.

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. JESUS ARENAS OSUNA.

Jefe de la División de Educación en Salud.

DR. BENJAMIN VAZQUEZ VEGA.

Titular del curso Universitario de Nefrología.

DRA. MARTHA SANCHEZ VIDALES.

Residente de Quinto año de Nefrología.

Registro de protocolo: No.R-2011-3501-66

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
SUMMARY.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
RESULTADOS.....	11
DISCUSIÓN.....	16
CONCLUSIONES.....	19
REFERENCIAS.....	20
ANEXOS.....	23

RESUMEN.

TÍTULO: Efecto de Ciclosporina A en adultos con Glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria sin respuesta a tratamiento.

INTRODUCCION: La Glomeruloesclerosis focal y segmentaria es una de las glomerulopatías primarias que con mayor frecuencia progresa a Enfermedad Renal Terminal y es una de las principales causas de síndrome nefrótico en la población mexicana.

La Ciclosporina A, es un inhibidor de la calcineurina, que suprime la producción de citocinas en las células T, reduce la activación de la célula B y la producción de anticuerpos. Posee una acción antiproteinurica, a través de sus efectos no inmunológicos sobre la permselectividad glomerular, selectividad de carga glomerular y tasa de filtración glomerular. También disminuye la proteinuria al estabilizar el citoesqueleto del podocito.

MATERIAL Y METODOS: Es un estudio retrospectivo observacional descriptivo. Se incluyeron a 17 pacientes adultos con Glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria sin respuesta a tratamiento, atendidos en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza del 01 de enero de 2006 al 01 de enero de 2011; la recopilación de los datos se realizó en Microsoft Office Excel. El análisis estadístico fue mediante estadística descriptiva de distribución de frecuencias en SPSS.

RESULTADOS: El 76% de los pacientes presentaron respuesta terapéutica: 29.4% remisión completa y 47% remisión parcial. 2 pacientes presentaron recaída y 4 pacientes incluidos no presentaron respuesta.

CONCLUSIONES: Este estudio demuestra que Ciclosporina A es un tratamiento efectivo para los adultos con Glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria sin respuesta a tratamiento.

PALABRAS CLAVE Glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Ciclosporina A.

SUMMARY.

TITLE:Effect of Cyclosporine A in adults with Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis without response to treatment.

INTRODUCTION: Focal Segmental Glomerulosclerosis is the most common type of primary glomerulonephritis that progress to end-stage renal disease, and it is the leading histologic variant associated with nephrotic syndrome in Mexican population.

Cyclosporine A is a calcineurin inhibitor that suppress cytokine production, reduces the antibodies production due reduction on B cell activation. Also reduces proteinuria due stabilization of the actin cytoskeleton in podocytes.

Cyclosporine A has an anti-proteinuric action through an effect on glomerular permeability. This includes an influence on perm selectivity, charge selectivity, and glomerular filtration rate.

MATERIAL AND METHODS: It is a retrospective observational descriptive study. We included 17 adults with Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis without response treated from 01 January 2006 to 01 January 2011 in the Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional La Raza, the data collection was performed in Microsoft Office Excel. Statistical analysis was by descriptive statistics of frequency distribution in SPSS.

RESULTS: 13/17 (76%) patients attained remission: 29.4% complete remission and 47% partial remission. 4 patients had no response.

CONCLUSIONS: This study shows that Cyclosporine A is an effective treatment for adults with Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis without response to treatment.

KEY WORDS: Focal Segmental Glomerulosclerosis (FSGS), Cyclosporine A.

INTRODUCCIÓN.

La Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria es una de las glomerulopatías primarias que con mayor frecuencia progresa a Enfermedad Renal Terminal y es una de las principales causas de síndrome nefrótico en la población mexicana. La persistencia de la proteinuria es el principal determinante de progresión a etapa Terminal de la Enfermedad Renal Crónica.

La Glomeruloesclerosis focal y segmentaria se reporta en el 2.5 al 18.7% de todas las biopsias renales realizadas y en el 7 al 20% de los casos de síndrome nefrótico en todos los grupos de edad. Su frecuencia es mayor en pacientes afroamericanos e hispanos, y se ha incrementado sustancialmente su incidencia en las últimas décadas.^{1,2}

La Glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria, se caracteriza por la obliteración difusa y generalizada de los pedicelos podocitarios, dediferenciación, proliferación y pérdida de algunos antígenos de superficie característicos de la célula epitelial visceral. Los podocitos lesionados, promueven la excesiva síntesis de componentes de la matriz extracelular como: colágeno, proteoglicanos y glucoproteínas que eventualmente formaran las características lesiones esclerosantes.

Dentro de las causas del síndrome nefrótico, se han sugerido alteraciones como: incremento en la permeabilidad de la membrana basal glomerular, causada por linfocinas. Existen evidencias de la presencia de un trastorno primario en las células T, que interfiere con la selectividad de la membrana glomerular a la albumina.³

Los esteroides han sido el tratamiento clásico de la Glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria. En conjunto producen una tasa de respuesta del 55%. El uso de losartan, ha reportado una reducción en la proteinuria del 46%. Ciclofosfamida y Clorambucil han mostrado una baja tasa de remisiones y una elevada incidencia de efectos secundarios. La tasa de remisiones con agentes alquilantes en los casos cortico resistentes no supera el 20-30%. Solo existe un trabajo acerca del tratamiento con azatioprina en adultos con síndrome nefrótico, de los cuales solo 38% tenían diagnóstico de Glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Al cabo de 24 meses, el 92% estaban en remisión completa, el estudio no aclara cuantos tenían diagnóstico de Glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Micofenolato de mofetil solo produce

remisión parcial en el 44% de los casos. Con Tacrolimus se observó una reducción en la proteinuria del 75%, sin embargo produjo un importante descenso del filtrado glomerular. Sirolimus ha reportado una tasa de respuesta de 57%, con numerosas complicaciones. La inmunoadsorción de proteínas posee una efectividad temporal y el uso profiláctico de plasmaféresis, solo ha logrado reducción de la recurrencia en 66.7% de los casos. Con Rituximab, solo el 25% mostró mejoría en los niveles de proteinuria y creatinina sérica.^{4, 5, 6, 7, 8, 9,10}

La Ciclosporina A, es un inhibidor de la calcineurina, que suprime la respuesta inmune, al producir una regulación a la baja en la transcripción de los genes de citocinas como: Interleucina -2, Interleucina-4, interferón gamma y factor de necrosis tumoral alfa. La Ciclosporina A inhibe la producción de citocinas en las células T cooperadoras (Th1 y Th2), también tiene un efecto inhibitorio sobre las células presentadoras de antígenos, (células de Langerhans y células dendríticas), consideradas como las principales agentes estimulantes de las células T. Un efecto adicional de la inhibición de la IL-2, es la reducción en la activación de la célula B, y la subsecuente reducción en la producción de anticuerpos.¹¹

Además de esta acción inmunológica, los anticalcineurínicos reducen la proteinuria al estabilizar el citoesqueleto de actina del podocito.¹²

La Ciclosporina también puede tener una acción antiproteinurica, a través de sus efectos no inmunológicos, que incluyen su influencia sobre la permselectividad glomerular y selectividad de carga glomerular, así como la tasa de filtración glomerular.¹³

Su metabolismo es hepático, a través de citocromo P450. Los efectos secundarios más frecuentes son la nefrotoxicidad, efectos estéticos, (hipertrofia gingival e hirsutismo), predisposición a desarrollar diabetes, y toxicidad neurológica.¹⁴

La nefrotoxicidad es producida por una vasoconstricción renal, es dosis-dependiente y reversible, ésta también favorece la aparición de hipertensión arterial. Este efecto puede producir a largo plazo, fibrosis intersticial crónica y daño renal irreversible, es por esto que resulta imprescindible la monitorización de los niveles plasmáticos de ciclosporina A, así como de la función renal, periódicamente.¹⁵

La Ciclosporina A , puede incrementar las resistencias vasculares, y con ello producir una disminución del flujo sanguíneo renal y el aclaramiento de creatinina endógena , dando como resultado un incremento en la creatinina sérica .Si se produce un aumento de la creatinina sérica , superior a 30% de la cifra basal ,es obligatorio reducir la dosis de ciclosporina A. ¹⁶

MATERIAL Y MÉTODOS.

El objetivo del estudio fue conocer el efecto del tratamiento con Ciclosporina A en pacientes adultos con diagnóstico de Glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria sin respuesta a tratamiento atendidos en el Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza.

Se diseñó un estudio retrospectivo observacional descriptivo, realizado en el Servicio de Nefrología del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza. Los pacientes con diagnóstico de Glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria sin respuesta a tratamiento atendidos en el Servicio de Nefrología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza durante el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2006 al 01 de enero de 2011, constituyeron la unidad de análisis.

Se consideraron los siguientes criterios de inclusión: diagnóstico de Glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria, mediante biopsia renal, mayores de 16 y menores de 70 años de edad, con antecedentes de tratamiento con algún fármaco inmunosupresor (prednisona a dosis de 1m/kg/día por al menos 16 semanas, Micofenolato de Mofetilo a dosis de 2g/día por al menos 32 semanas o Ciclofosfamida a dosis de 2 mg/kg/día por al menos 8 semanas), que recibieron tratamiento con Ciclosporina A a dosis de 2-3mg/kg/día por al menos 12 meses.

Se excluyeron a pacientes que no contaban con expediente clínico completo.

Se seleccionó a los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión y se solicitó el expediente clínico de cada uno de ellos, se descargó la información en la hoja de recolección de datos mostrada en el anexo #1, las variables de interés fueron: respuesta terapéutica(remisión parcial, remisión completa, recaída y no respuesta), efectos secundarios(hipertensión arterial, nefrotoxicidad, hipertricosis, alopecia, hiperplasia gingival, hiperuricemia, hepatotoxicidad, tembor, intolerancia a la glucosa, hiperlipidemia) dosis de Ciclosporina A, nivel de creatinina sérica , depuración de creatinina y proteinuria a los 3,6,9 y 12 meses de tratamiento ,variables demográficas, edad, sexo y terapia inmunosupresora previa.

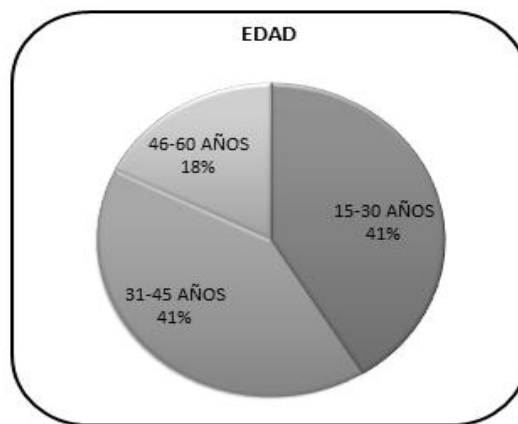
Se consideró Remisión completa: proteinuria $<0.3\text{g/día}$, creatinina sérica $<1,2\text{ mg/dl}$ y albumina sérica $> 3,5\text{ g/dl}$ a partir del tercer mes de administración de Ciclosporina A. Remisión parcial :proteinuria entre 3.4g/día y 0.3g/día , o una disminución en la proteinuria $> 50\%$, con respecto a la más alta registrada y creatinina sérica $<1,2\text{ mg/dl}$,después de tres meses de recibir Ciclosporina A.Se consideró como Recaída :proteinuria $\geq 3.5\text{g/día}$, después de una reducción en la proteinuria a menos de 0.3g/día en más de 1 determinación mensual. Por último se consideró como No Respuesta: proteinuria $\geq 3,5\text{g/día}$, creatinina sérica $>1,2\text{mg/dl}$ después del tercer mes de administración de Ciclosporina A.

La información que se obtuvo fue capturada en una base de datos y se procesó utilizando el programa estadístico SPSS versión 17. Se realizó un análisis descriptivo de las características demográficas y clínicas mediante porcentajes, medianas y cuartiles.

RESULTADOS

Un total de 17 pacientes se incluyeron en el estudio. El período de seguimiento fue de 12 meses posterior al inicio del tratamiento con Ciclosporina A, la cual fue administrada a dosis de 2-3 mg/kg/día dividida en 2 dosis. La mediana de la edad de los pacientes incluidos fue de 35.1 años (Q_1 :23.5 y Q_3 :39.5 años) Gráfica 1. En relación al género, 6 pacientes pertenecían al género femenino (35.29%) y 11 al género masculino (64.7%) Gráfica 2. Las características de los pacientes y su demografía se muestran en la Tabla 1.

Gráfica 1. Edad de pacientes con Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria Primaria sin respuesta.



Gráfica 2. Género de pacientes con Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria Primaria sin respuesta.

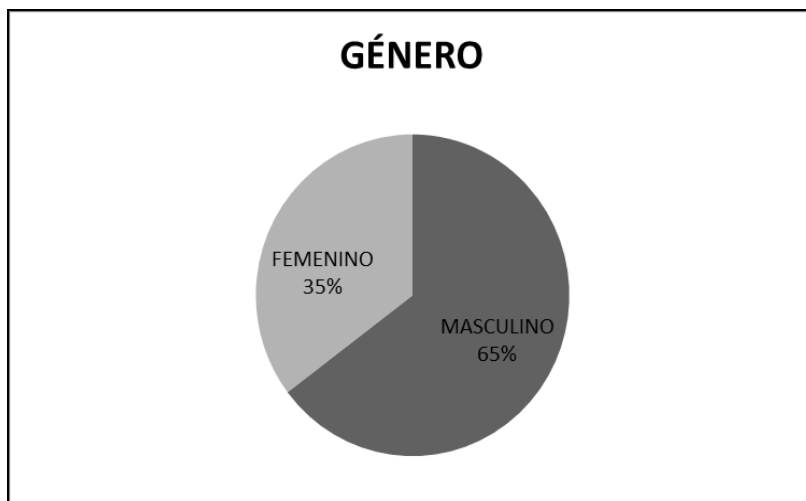


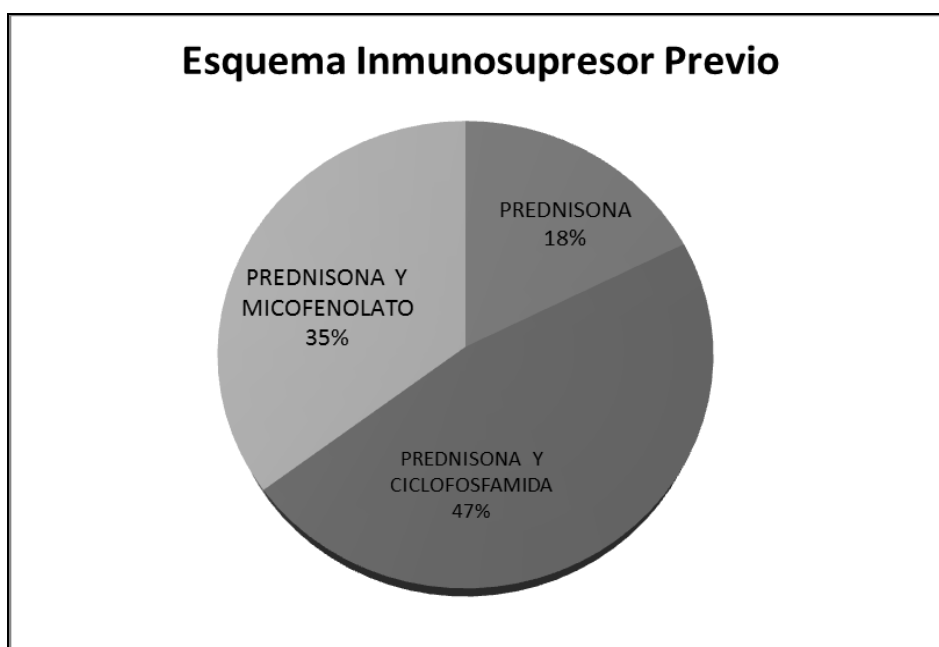
Tabla 1. *Características de la población del estudio.*

Característica	n=17
Sexo masculino	11(64.7%)
Edad, años	35.1 (23.5 - 39.5)
Esquema inmunosupresor previo	
Prednisona	3(17.64%)
Prednisona y Ciclofosfamida	8(47%)
Prednisona y Micofenolato	6(35.2%)
Creatinina sérica basal	1.27(0.97-2.01)mg/dl
Depuración de creatinina basal	70.59(45.9-106)ml/min
Proteinuria basal	7.19(4.3-10.4)g/24hr

Los datos se presentan en número (%) MD (Q1-Q3).

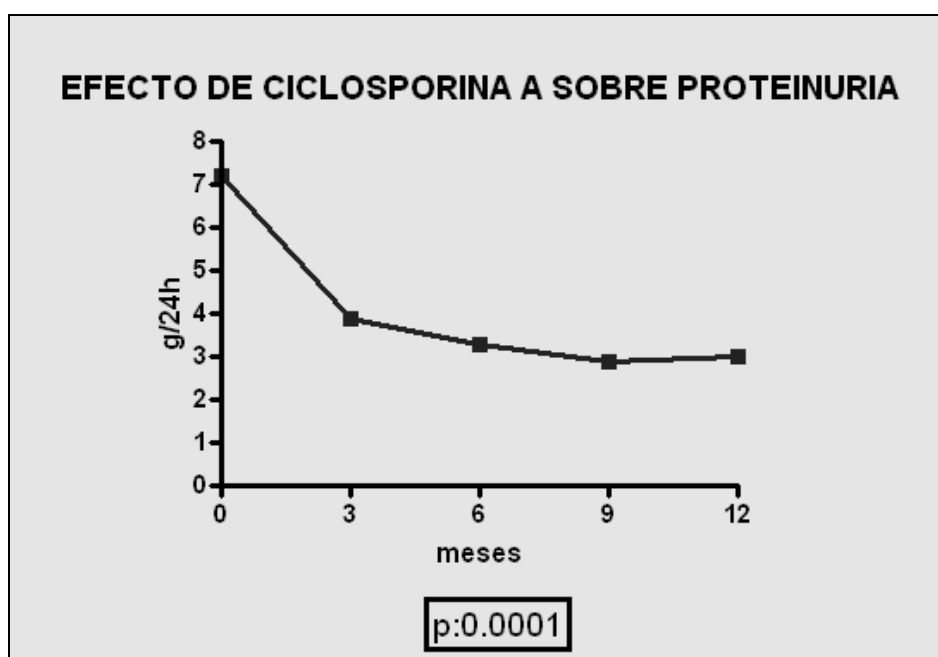
El 17.64% de los pacientes había recibido tratamiento previo con prednisona a dosis de 1mg/kg/día, por al menos 16 semanas, el 47% de los pacientes incluidos había recibido prednisona a dosis de 1mg/kg/día por al menos 16 semanas más ciclofosfamida a dosis de 2mg/kg/día por al menos 8 semanas y el 35.2% había sido tratado con prednisona a dosis de 1mg/kg/día por al menos 16 semanas más micofenolato de mofetilo a dosis de 2g/día por al menos 32 semanas, sin obtener respuesta . (Grafica 3).

Gráfica 3. Esquema Inmunosupresor previo.



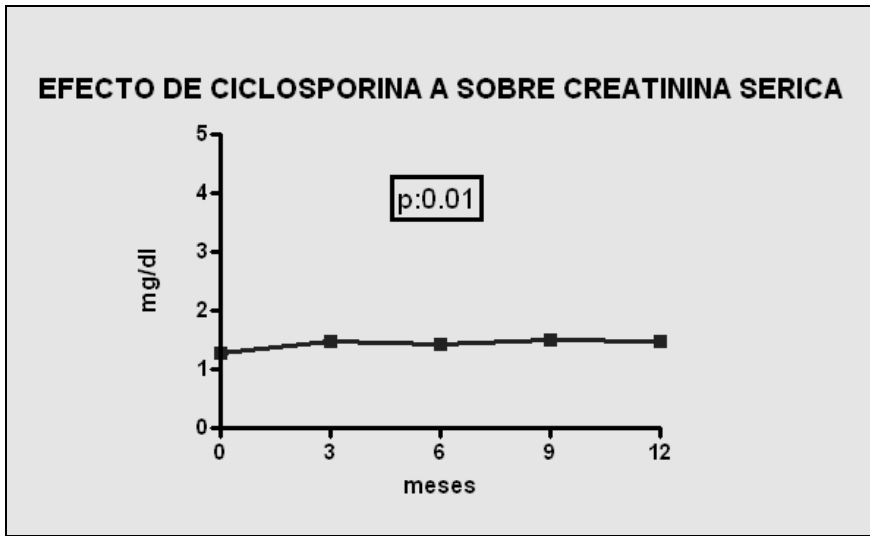
Con el tratamiento con Ciclosporina A, se observó una disminución en la proteinuria desde una mediana inicial de 7.19 gramos al día, a una mediana de 3.8g/día, en los primeros 3 meses de tratamiento, con un descenso posterior hasta una mediana de 3.3g/día a los 6 meses de tratamiento, para alcanzar una disminución a una mediana de 2.92g/día a los 9 meses y de 3 gramos a los 12 meses de tratamiento, con una $p < 0.0001$. (Grafica 4).

Gráfica 4. Efecto del tratamiento con Ciclosporina A sobre Proteinuria.



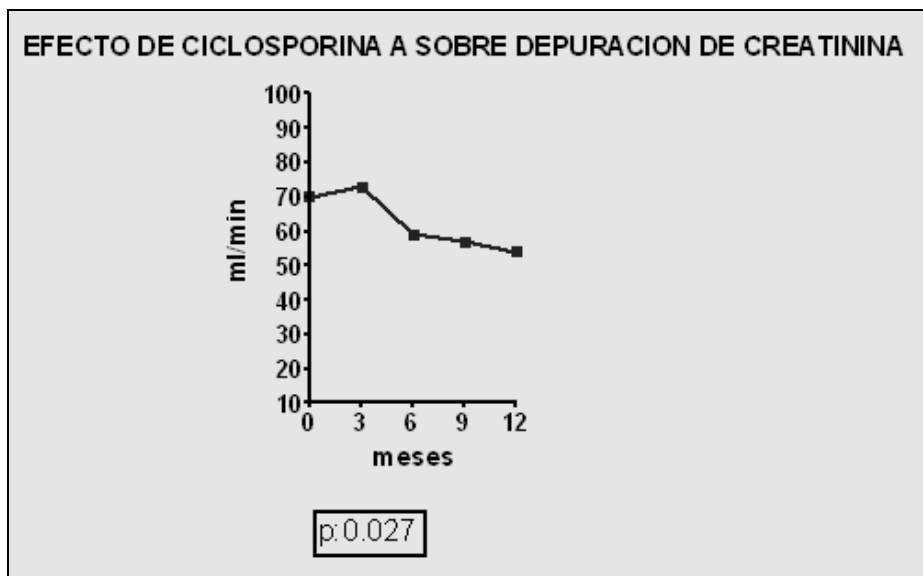
Después de la administración de Ciclosporina A se produjo una elevación en nivel de creatinina sérica desde una mediana basal de 1.27mg/dl, hasta una mediana de 1.49 mg/dl, a los 3 meses de tratamiento, con un incremento posterior a una mediana de 1,42 mg/dl, a los 6 meses de administración, y una mediana de 1.5 mg/dl a los 9 meses de tratamiento, para finalmente alcanzar una mediana de 1.48 mg/dl, a los 12 meses de administración de Ciclosporina A, con una $p:0.01$, similar a la reportada en la literatura internacional. (Grafica 5).

Gráfica 5. Efecto del Tratamiento con Ciclosporina A sobre el nivel de Creatinina sérica.



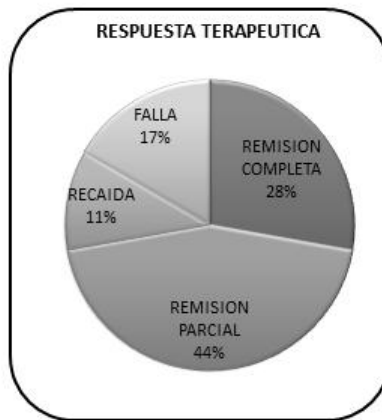
El tratamiento con Ciclosporina A, produjo una disminución en la depuración de creatinina de los pacientes incluidos, desde una mediana basal de 70.59ml/min, a una mediana de 59 ml/min a los 6 meses de tratamiento y de 57ml/min a los 9 meses de administración, hasta una mediana de 54 ml/min a los 12 meses de tratamiento, con una $p: 0.027$. Gráfica 6.

Gráfica 6. Efecto del tratamiento con Ciclosporina A sobre Depuración de Creatinina.

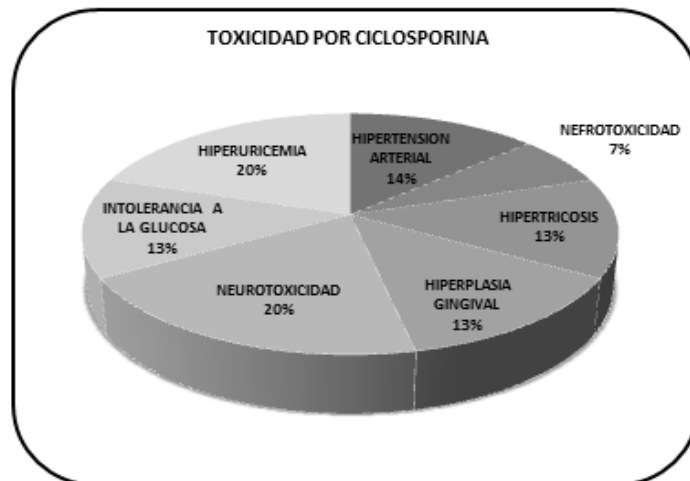


Al cabo de 12 meses de tratamiento con Ciclosporina A, 5 pacientes (29.4%) alcanzaron remisión completa y 8 pacientes lograron remisión parcial (47%).

Solo 2 pacientes (11.7%) presentaron recaída y 4 pacientes (23.5%) no presentaron respuesta. (Grafica 7). Gráfica 7.Respuesta Terapéutica.



En cuanto a la toxicidad se observó: Hipertensión arterial en el 11.76% de los pacientes incluidos, nefrotoxicidad en el 5.88% de los pacientes en tratamiento con Ciclosporina A, hipertricosis en el 11.76%, 11.76% desarrollaron hiperplasia gingival y 17.64% presentaron neurotoxicidad así como 11.76% desarrollaron intolerancia a la glucosa y el 17.64% presento hiperuricemia , durante el tratamiento. (Grafica 8). Gráfica 8.Toxicidad por Ciclosporina A.



DISCUSIÓN

La Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria es una de las glomerulopatías primarias que con mayor frecuencia progresa a Enfermedad Renal Terminal y una de las principales causas de síndrome nefrótico en la población mexicana. La persistencia de la proteinuria es el principal determinante de progresión a etapa Terminal de la Enfermedad Renal Crónica, es por esto que resulta importante encontrar opciones terapéuticas efectivas en pacientes sin respuesta a tratamiento.

El tratamiento inicial de la Glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria, continúa siendo el uso de esteroides, administrados por vía oral, durante periodos prolongados, lo cual condiciona la aparición de numerosos efectos secundarios que incrementan la morbi-mortalidad en estos pacientes.

La administración de fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina solo logran remisión parcial.

Con agentes alquilantes, la tasa de remisiones en los casos cortico resistentes no supera el 20-30%. Tacrolimus presenta un alto índice de recidivas y un serio problema de nefrotoxicidad a largo plazo. Sirolimus ha demostrado un índice global de respuesta del 57%, con numerosas complicaciones. Micofenolato de mofetil ha reportado una tasa de respuesta del 44%. Con Rituximab, solo el 25% de los pacientes tratados presenta respuesta.

La Ciclosporina A, es un inhibidor de la calcineurina, que suprime la producción de citocinas en las células T cooperadoras (Th1 y Th2), tiene un efecto inhibitorio sobre las células presentadoras de antígenos, como efecto adicional reduce la producción de anticuerpos al disminuir la activación de la célula. Además de esta acción inmunológica, también reducen la proteinuria al estabilizar el citoesqueleto de actina del podocito.

Con la administración de Ciclosporina A se han obtenido respuestas en el 50 a 80% de los casos, esta respuesta es relativamente precoz, apareciendo dentro de los primeros 3 meses de tratamiento.

El estudio de Ponticelli analiza el resultado del tratamiento con esteroide y Ciclosporina A durante 12 meses. El trabajo incluyó 19 adultos con diagnóstico de Glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Este estudio reportó una tasa de respuesta de 60% para Ciclosporina A. Nivel de evidencia 3. ¹⁷

Un estudio prospectivo controlado, publicado por Cattran, incluyó 49 adultos aleatorizados para recibir Ciclosporina A más esteroide o esteroide más placebo, durante 6 meses. La tasa de respuesta fue de 64% para Ciclosporina A versus 4% para placebo. Con una tasa de recidivas del 60%. Nivel de evidencia 1. ¹⁸

En el estudio de Heering, fueron aleatorizados 56 pacientes para recibir tratamiento con Ciclosporina-prednisona o Clorambucil-prednisona durante 6 meses. Los resultados fueron: remisión completa en el 23% y remisión parcial en el 38% de los pacientes tratados con Ciclosporina A. ¹⁹

Tabla 2. Series de pacientes con Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria en Tratamiento con Ciclosporina A.

Autor	Adultos	Duración	Respuesta
<i>Ponticelli</i>	19	12 meses	11(60%)
<i>Cattran</i>	49	6 meses	31(64%)
<i>Heering</i>	56	6 meses	34(61%)
<i>Castillo y Sánchez</i>	17	12 meses	13(76%)

Los datos se presentan en número (%).

Datos similares a los previamente reportados, se observaron en nuestra investigación, con una tasa de respuesta global del 76% (remisión completa en el 29.4% y remisión parcial en el 47%). La frecuencia de recaídas fue menor a la reportada con en la literatura internacional. La creatinina sérica se elevó de 1.27mg/dl, la mediana basal, a 1.48 mg/dl, la mediana, a los 12 meses de tratamiento, con una p: 0.01, similar a la reportada con anterioridad. La proteinuria disminuyó, desde una mediana inicial de 7 gramos al día, para los primeros 3 meses de tratamiento ya era posible observar la disminución, a una mediana de 3.8g/día, de 3.3g/día a los 6 meses y de 3 gramos a los 12 meses de tratamiento, con una p <0.0001. Estas observaciones concuerdan con las reportadas por Ingulli, quien reporto una disminución en el nivel de proteínas urinarias de 6.2±0.2 a 2.0±0.1g/día con una p<0.001²⁰

Este estudio forma parte de uno de los primeros informes acerca del efecto del tratamiento con Ciclosporina A en adultos con Glomeruloesclerosis focal y segmentaria sin respuesta a tratamiento en la población Mexicana.

CONCLUSIONES.

Debido a que en nuestro país poco se ha escrito sobre el tema, consideramos necesario realizar un estudio acerca del efecto del tratamiento con Ciclosporina A en adultos mexicanos con Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria Primaria sin respuesta a tratamiento en uno de los hospitales que atiende el mayor número de pacientes con enfermedades glomerulares a nivel nacional, encontrándose disminución en el nivel de proteinuria en el 76% de los pacientes tratados, remisión parcial en el 47% y remisión completa en el 29.4% de los casos. La elevación de la creatinina sérica y la disminución en la depuración de creatinina que se produjo no fue estadísticamente significativa. Concluyendo que Ciclosporina A es un medicamento efectivo para el tratamiento de los adultos mexicanos con Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria Primaria sin respuesta a tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Boyer O, Moulder JK, Somers MJ .Focal and segmental glomerular sclerosis in children: a longitudinal assessment .Pediatr Nephrol .2007; 22:1159-66.
2. Swaminathan S, Leung N, Lager DJ, Melton LJ, Bergstralh EJ, Rohlinger A. Changing incidence of glomerular disease in Olmsted County, Minnesota: A 30 year renal biopsy study. Clin J Am Soc Nephrol.2006; 1:483-7.
3. Maheson PW: Proteinuria and imunity: An overstated relationship? N Engl J Med.2008; 359:2492-9.
4. Praga M, Andrade CF, Luño J .Antiproteinuric efficacy of losartan in comparison with amlodipine in non-diabetic proteinuric renal disease : a double –blind , randomized clinical trial . Nephrol Dial Transplant. 2003; 18:1806-13.
5. 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.
6. Cade R, Mars D, Privette M.Effect of long term azathioprine administration in adults with minimal-change glomerulonephritis and nephrotic – syndrome resistant to corticosteroids. Arch Intern Med. 1986; 146: 737-41.
7. Cattran DC, Wang MM, Appel G, Malaton A, Briggs W. Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis .Clin Nephrol .2004 ;62(6):405-11.
8. James A, Miller D, Near M, Selvaraj S, Hennigar R, Guasch A. A prospective, Open-Label Trial of Sirolimus in the treatment of Focal Segmental Glomerulosclerosis. Clin J Am Soc Nephrol. 2006; 1:109-16.

9. Mitwalli AH. Adding plasmapheresis to corticosteroids and alkylating agents does it benefit patients with focal and segmental glomerulosclerosis? *Nephrol Dial Transplant*. 1998; 13:1524-27.
10. Pescovitz MD, Book BK, Sidner RA. Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis proteinuria after rituximab treatment. *N Engl J Med*. 2006; 354:1961-3.
11. Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: A prospective, randomized multicenter trial. *Kidney Int*. 2008; 73: 1167-73.
12. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, Chang YH, Franz S, Delfgaauw J. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med*. 2008; 14:931-8.
13. Bensman A, Niaudet P. Non-immunologic mechanisms of calcineurin inhibitors explains its antiproteinuric effects in genetic glomerulopathies. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25(7):1285-9.
14. Kranz B, Vester U, Buscher R, Wengen AM, Hoyer PF. Cyclosporine A induced nephrotoxicity in children with minimal change disease nephrotic syndrome: Long term treatment up to 10 years. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23:581-6.
15. Fioretto P, Najafian B, Sutherland DE, Mauer M. Tacrolimus and cyclosporine nephrotoxicity in native kidneys of pancreas transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6(1):101-6.
16. Okada T, Matsumoto H, Nagaoka Y, Tomaru R, Iwasawa H. Clinical evaluation of chronic nephrotoxicity of long term cyclosporine A treatment in adult patients with steroid dependent nephrotic syndrome. *Nephrology*. 2011; 16(3):319-25.
17. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A. A randomized trial of cyclosporine in steroid resistant nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 1993; 43:1377-84.

18. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, Hoyer PF, Johnston A .Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephritic syndrome: Workshop recommendations. *Kidney Int.* 2007; 72:1429-47.
19. Heering P, Braun N, Mullejans R, Ivens K, German .Collaborative Glomerulonephritis study group cyclosporine A and chlorambucil in the treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis .*Am J Kid Dis* .2004 ; 43(1):10-8.
20. Ingulli E, Tejani A, Butt KMH. High-dose Cyclosporine therapy in recurrent nephrotic syndrome following renal transplantation. *Transplantation.* 1990; 49: 219-21.

ANEXO#1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre: _____ NSS: _____

Género: M____ F____ Edad: _____

Fecha de inicio de manifestaciones clínicas: dd/mm/año

Fecha de biopsia renal: dd/mm/año

Diagnóstico histopatológico: _____

Terapia Previa: _____

Duración de terapia previa: _____

Fecha de inicio de tratamiento con Ciclosporina A: dd/mm/año

Dosis de Ciclosporina A: _____ mg/kg/día

Valores séricos de Creatinina basal _____ mg/dl

Valores séricos de Creatinina 3 meses _____ mg/dl

Valores séricos de Creatinina 6 meses _____ mg/dl

Valores séricos de Creatinina 9 meses _____ mg/dl

Valores séricos de Creatinina 12 meses _____ mg/dl

Nivel de proteínas urinarias basal: _____ g/día

Nivel de proteínas urinarias 3 meses: _____ g/día

Nivel de proteínas urinarias 6 meses: _____ g/día

Nivel de proteínas urinarias 9 meses: _____ g/día

Nivel de proteínas urinarias 12 meses: _____ g/día

Depuración de creatinina basal: _____ ml/min.

Depuración de creatinina 3 meses: _____ ml/min

Depuración de creatinina 6 meses: _____ ml/min

Depuración de creatinina 9 meses: _____ ml/min

Depuración de creatinina 12 meses: _____ ml/min

RESPUESTA TERAPEUTICA:

REMISIÓN PARCIAL: SI _____ NO _____

REMISIÓN COMPLETA: SI _____ NO _____

RECAÍDA: SI _____ NO _____

NO RESPUESTA: SI _____ NO _____

EFFECTOS SECUNDARIOS:

Hipertensión Arterial: Si ____ No ____

Nefrotoxicidad: Si ____ No ____

Hipertricosis: Si___No___

Alopecia: Si___No___

Hiperplasia gingival: Si___No___

Hepatotoxicidad: Si___No___

Tremor: Si___No___

Intolerancia a la glucosa: Si___No___

Hiperlipidemia: Si___No___

Hiperuricemia: Si___No___