

# Tratamiento del síndrome nefrótico idiopático con ciclosporina A

G. Ariceta Iraola, J. Rodríguez Soriano, A. Vallo Boado, M<sup>a</sup> J. Quintela Pérez, R. Oliveros Pérez

**Resumen.** *Fundamento.* La ciclosporina A (CyA) ha sido utilizada tanto en el síndrome nefrótico (SN) corticodependiente como en el SN corticorresistente, con la intención de prolongar o inducir la remisión, respectivamente.

*Métodos.* Se analizaron la eficacia y los efectos secundarios del tratamiento con Ciclosporina A (CyA) en 25 niños con Síndrome Nefrótico Idiopático (SN). 12 pacientes presentaban un SN corticodependiente y 13 un SN corticorresistente. En todos los casos, la CyA fue administrada como tercera alternativa terapéutica, una vez que habían fracasado los tratamientos con prednisona y agentes alquilantes. En los pacientes corticorresistentes se asoció la administración de CyA con prednisona a dosis bajas.

*Resultados.* Todos los 12 pacientes con SN corticodependiente remitieron con el tratamiento con CyA, si bien en 7 de ellos reaparecieron los brotes al disminuir o interrumpir la CyA, y 7 de 8 pacientes que precisaron tratamiento prolongado con CyA continuaron presentando nuevos brotes. Durante el primer año de tratamiento con CyA la dosis total de prednisona requerida por el grupo de niños corticodependiente fue menor que la del año previo lo que permitió un aumento de la velocidad de crecimiento. Sólo 5 de los 13 niños con SN corticorresistente lograron una remisión completa durante la terapia con CyA. Tres de ellos rebrotaron durante la misma, pero esta vez los brotes remitieron con prednisona. Clínicamente se observaron efectos secundarios (hirsutismo, hiperplasia gingival, hipertensión arterial) en unos pocos pacientes. Más frecuentemente se detectaron efectos secundarios bioquímicos (hiperuricemia, hipomagnesemia) si bien desaparecieron al suspender la droga. La aparición de un osteosarcoma en un paciente se interpretó como un hallazgo coincidente.

*Conclusiones.* Estos resultados sugieren que el tratamiento con CyA es capaz de inducir remisión de todos los pacientes con SN corticodependiente y en un tercio de aquéllos con SN corticorresistente. Sin embargo, la mayoría de los pacientes rebrotan al suspender la CyA precisando tratamientos prolongados, a menudo asociados con la administración de prednisona.

*An Esp Pediatr* 1997;47:273-278.

**Palabras clave:** Síndrome nefrótico idiopático; Ciclosporina A; Toxicidad esteroidea; Biopsia renal

## TREATMENT OF IDIOPATHIC NEPHROTIC SYNDROME WITH CYCLOSPORIN A

**Abstract.** *Objective:* Cyclosporin A (CyA) has been used in steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome (NS) with the aim to prolong or to induce remission, respectively.

*Patients and methods:* The efficacy and side-effects of CyA therapy

were evaluated in 25 children with idiopathic NS. Twelve patients had steroid-dependent NS and 13 patients had steroid-resistant NS. In all cases, CyA was given as a third alternative drug, once therapies with prednisone and alkylating agents had failed. In steroid-resistant patients CyA administration was always associated with low-dose prednisone.

*Results:* All 12 patients with steroid-dependent NS entered into remission during CyA administration, but 7 patients relapsed when the drug was withdrawn or tapered and 7 of 8 patients requiring long-term therapy continued to present new relapses. Prednisone requirement was lower and growth velocity higher during the year on CyA therapy than during the year preceding CyA therapy. Only 5 of the 13 patients with steroid-resistant NS had a complete remission. Three of these patients relapsed upon cessation of therapy, but these relapses became steroid-sensitive. Clinical side-effects (hirsutism, gum hyperplasia, arterial hypertension) were only observed in a few patients. Biochemical side-effects (hyperuricemia, hypomagnesemia) were more frequently observed, but always reverted upon cessation of therapy. The development of osteosarcoma in one patient may represent a coincidental finding.

*Conclusions:* The results suggest that CyA therapy is capable of inducing remission in all patients with steroid-dependent NS and in about one third of patients with steroid-resistant NS. However, most patients relapse when the CyA is stopped and require long-term therapy, often associated with administration of prednisone.

**Key words:** Idiopathic nephrotic syndrome. Cyclosporin A. Corticosteroid toxicity. Renal biopsy.

## Introducción

La ciclosporina A (CyA), que es una droga inmunosupresora inhibidora de la producción y liberación de interleuquina 2 por los linfocitos T<sup>(1)</sup>, constituye un tratamiento reconocido de los niños con síndrome nefrótico (SN) corticodependiente o corticorresistente<sup>(2)</sup>. El objetivo de su empleo en los pacientes corticodependientes es prolongar la duración de la remisión y de este modo disminuir la toxicidad esteroidea<sup>(3)</sup>. Sin embargo, las remisiones raramente se mantienen por largo tiempo y tan pronto como se reduce la dosis de CyA o se suspende ésta aparecen nuevos brotes que progresivamente son más difíciles de tratar<sup>(4-14)</sup>. Debido a esto, con frecuencia el clínico se enfrenta al dilema de retirar la CyA, con el riesgo de reaparición del SN, o mantener la droga a largo plazo, con el riesgo potencial de toxicidad de la CyA<sup>(15)</sup>. Obviamente, en los pacientes con SN corticodependiente el objetivo terapéutico es lograr una remisión más o menos prolongada de la enfermedad<sup>(16-23)</sup>.

El propósito de este estudio es evaluar la eficacia y los efectos secundarios del tratamiento con CyA en un grupo de pacientes con SN corticodependiente y corticorresistente para es-

Sección de Nefrología Pediátrica. Departamento de Pediatría, Hospital de Cruces y Facultad de Medicina de la Universidad del País Vasco, España.

*Correspondencia:* Profesor J. Rodríguez Soriano. Departamento de Pediatría, Hospital de Cruces, Plaza de Cruces s/n, Baracaldo, 48903 Vizcaya.

*Recibido:* Septiembre 1996

*Aceptado:* Febrero 1997

Tabla I Respuesta al tratamiento con CyA en pacientes con síndrome nefrótico corticodependiente

Paciente	Edad (años)	Nº brotes/año			Duración CyA (años)
		preCyA	con CyA	postCyA	
1	4,0	7	3	-	1
2	14,4	1	0	-	1
3	4,4	2	1	-	1
4	10,7	3	0	-	0,6
5	9,7	4	0	4	2*
6	8,2	3	0	0	2,2*
7	8,6	4	0	1	2,3*
8	10,7	4	1	3	2,9*
9	9,0	7	1	2,6	4
10	8,5	3	2	2,7	4
11	10,5	4	2	3	4*
12	5,5	3	2	1,3	4,2*

\* Duración total de la CyA recibida en diferentes tandas.

tablecer futuras recomendaciones de su empleo en el tratamiento de esta enfermedad.

## Pacientes y métodos

### Pacientes

25 niños con SN idiopático recibieron CyA durante el periodo 1988-1995. De acuerdo con los criterios internacionales aceptados generalmente<sup>(24,26)</sup>, en 12 pacientes el SN se comportó como corticodependiente (8 niños, 4 niñas; mediana de edad 8,6 años), y en 13 como SN corticorresistente (7 niños, 6 niñas; mediana de edad 4,4 años). Se practicó biopsia renal en 16 pacientes, analizándose con microscopía óptica, electrónica y técnicas de inmunohistoquímica. Entre los casos de SN corticodependiente únicamente se realizó biopsia renal en 3 pacientes que mostraron lesiones mínimas (LM) en todos los casos. Se practicó estudio histológico renal en la totalidad de los niños con SN corticorresistente con los siguientes diagnósticos: LM en 4 pacientes, proliferación mesangial (PM) con depósitos de IgM en 3 pacientes, y esclerosis focal y segmentaria (EFS) en los restantes 6 pacientes.

### Protocolo terapéutico

La CyA fue siempre administrada como tercera alternativa terapéutica, una vez que los tratamientos con prednisona y mostaza nitrogenada o ciclofosfamida, administrados según protocolos estandarizados<sup>(6,27)</sup> hubieran fracasado. En un único paciente, diagnosticado de EFS en el primer año de vida, se utilizó CyA como segunda opción sin utilizar ningún agente alquilante. Previamente a la administración de CyA se obtuvo el consentimiento paterno en todos los casos.

En los pacientes con SN corticodependiente, el tratamiento con CyA (Sandimmun-Sandoz) se inició tras la obtención de una remisión completa con prednisona. La dosis inicial empleada

fue de 5 mg/kg día administrada oralmente y fraccionada en dos tomas. La dosis total se ajustó monitorizando los niveles de la droga en sangre total y manteniendo unos niveles entre 50-150 ng/ml cuantificados por técnicas de radioinmunoensayo con anticuerpos monoclonales de elevada especificidad<sup>(28)</sup>. El tratamiento con CyA se mantuvo durante un año, y posteriormente la dosis se redujo progresivamente hasta retirar la droga. Sin embargo, debido a la reaparición de la enfermedad, la mayor parte de los pacientes precisaron reiniciar el tratamiento con CyA, a la dosis de 2,5-3,5 mg/kg/día, y asociar prednisona a dosis bajas. En los pacientes con SN corticorresistente el protocolo terapéutico fue similar si bien la CyA se asoció siempre con la administración de prednisona a la dosis de 30 mg/kg/día en una toma matinal a días alternos durante todo el periodo de tiempo de tratamiento con CyA. En 3 niños con edades inferiores a los 2 años, la CyA se administró en tres fracciones diarias. Se suspendió el tratamiento con CyA cuando no se obtuvo remisión de la enfermedad tras 6 meses de administración.

Las respuestas terapéuticas fueron evaluadas del siguiente modo: 1) remisión total: proteinuria < 4 mg/m<sup>2</sup>/h durante un mínimo de 3 días consecutivos; 2) remisión parcial: proteinuria entre 4-40 mg/m<sup>2</sup>/h acompañada de un aumento en la concentración plasmática de albúmina > 2,5 mg/dl; 3) resistencia al tratamiento: proteinuria > 40 mg/m<sup>2</sup>/h con un nivel persistente de albúmina en plasma < 2,5 mg/dl.

### Métodos

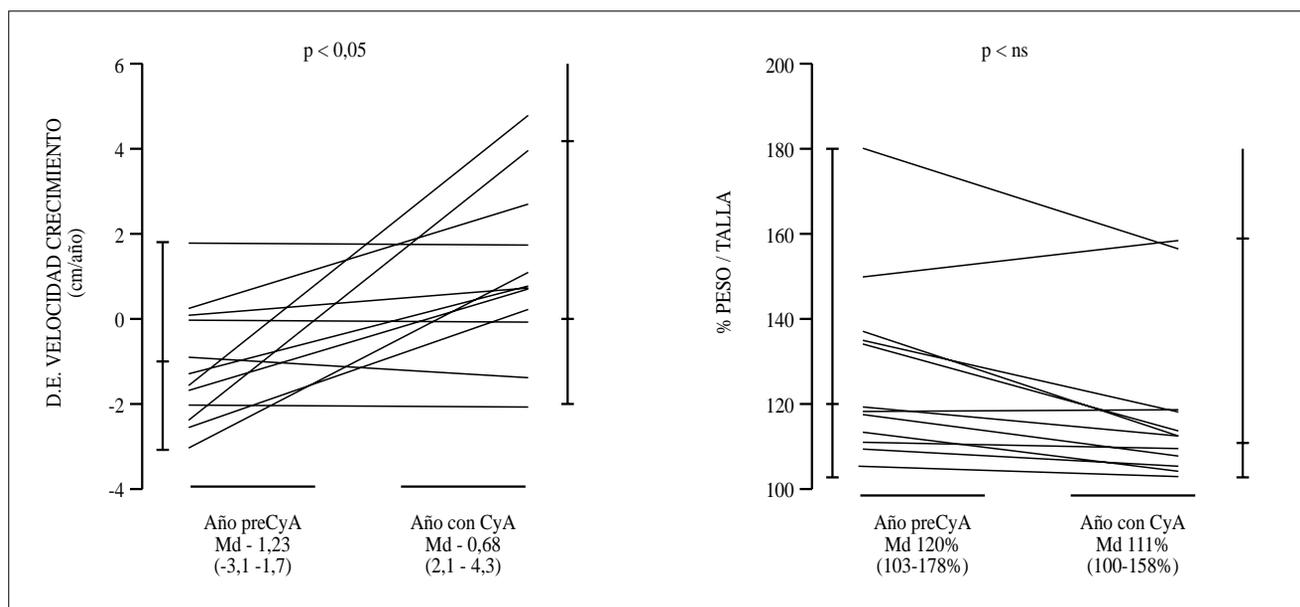
El estudio pretratamiento incluyó el cálculo de los valores de desviación estándar (DE) para talla, peso y presión arterial; la determinación del hematócrito, hemoglobina, leucocitos y fórmula leucocitaria, proteínas totales, albúmina, triglicéridos, colesterol, glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, electrolitos, calcio, magnesio, fósforo, fosfatasa alcalina, las transaminasas glutámico oxalacética, y glutámico pirúvica; y la cuantificación de la proteinuria. Los controles se realizaron semanalmente en las dos primeras semanas del tratamiento, quincenalmente durante los dos primeros meses del mismo, mensualmente en los siguientes 5 meses, y posteriormente cada 2-3 meses.

El análisis estadístico de los datos se realizó a través del programa Sigma (Horus Hardware, Madrid, Spain). Las variables paramétricas se expresaron mediante la media y la desviación estándar y las variables no paramétricas por la mediana y el rango (percentiles 3 y 97). Se estableció la significación estadística mediante el test de la t de Student para la comparación de las variables paramétricas y mediante el test de la U de Mann-Whitney en las no paramétricas. Se consideró significativo un valor de p inferior a 0,05.

## Resultados

### SN corticodependiente

La respuesta al tratamiento con CyA en 12 niños se resume en la tabla I. Todos los pacientes obtuvieron una remisión completa después de la CyA, pero únicamente en 9 fue posible interrumpir la administración de prednisona sin presentar recidi-



**Figura 1.** Valor de la velocidad estándar (DE) de crecimiento y peso relativo al peso ideal para la talla en pacientes con síndrome nefrótico corticosteroide-dependiente, tanto durante el año precedente al tratamiento con CyA (pre-CyA) como en el año de terapia con CyA (con CyA). Las líneas verticales expresan los valores para la media y los percentiles 3 y 97.

vas de la enfermedad. En los restantes 3 pacientes fue necesario mantener una dosis baja de prednisona. El número de brotes acontecidos durante el año de tratamiento con CyA fue significativamente inferior que los del año precedente ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, sólo 5 niños continuaron en remisión completa durante todo el citado año, mientras que los otros 7 presentaron de 1 a 3 recidivas en ese tiempo, y precisaron ajustes en la dosis de CyA o asociar corticoides para recuperar la remisión. Como consecuencia de las frecuentes recidivas, en 8 pacientes fue necesario prolongar el tratamiento con CyA más allá de un año. Todos los pacientes brotaron tras la retirada de la droga. No se pudo establecer ninguna relación entre la respuesta terapéutica y los niveles de CyA en sangre. Del mismo modo, ningún signo clínico ni bioquímico permitió identificar a priori el tipo de respuesta de cada paciente individual al tratamiento.

A pesar de la naturaleza recidivante del SN, se observó una atenuación clínica de su intensidad. La dosis total acumulada de prednisona anual disminuyó significativamente desde (mediana, rango) 5,3, 2,6-17,3 g a 2,0, 0-4,5 g ( $p < 0,05$ ). Este decremento en la administración de esteroides posibilitó una significativa recuperación de la talla: la velocidad de crecimiento expresada como DE aumentó desde [mediana; (rango)] [-1,23; (-3,1)-(-1,7)] a [0,68; (-2,1)-(4,3)] ( $p < 0,05$ ). El aumento de talla se acompañó de una pérdida no significativa de peso corporal, expresado como % peso para la talla (mediana, rango): de 120, 103-178% a 111, 100-158%, si bien los pacientes continuaban presentando una situación de sobrepeso (Fig. 1).

### SN corticorresistente

La respuesta a la terapéutica combinada de CyA y predni-

**Tabla II** Respuesta al tratamiento con CyA en pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente

Paciente	Edad (años)	Biopsia renal	Respuesta a CyA	Meses CyA	Evolución
13 <sup>a</sup>	3,4	LM	nula	6	IR <sup>b</sup>
14	1,4	LM	RC	18	No brotes
15	1,5	LM	RC	15	5 brotes
16	13,8	LM	nula	6	Desconocido (adulto)
17	2,5	PM	RC	12	No brotes
18	4,5	PM	RC	38 <sup>c</sup>	0 brotes primer año, 2 anuales después
19	13,4	PM	RP	16	FR estable
20	9,7	ESF	nula	6	IR <sup>b</sup>
21	9,6	ESF	nula	3	FR estable
22	16,5	ESF	RC	12	1 brote
23	2,0	ESF	nula	4	IRT, trasplante
24	4,4	ESF	RP	4	FR estable
25 <sup>a</sup>	0,25	ESF	nula	6	FR estable

LM: lesiones mínimas; PM: proliferación mesangial; ESF: esclerosis segmentaria y focal; IR: insuficiencia renal; FR: función renal; IRT: insuficiencia renal terminal; RC: remisión completa; RP: remisión parcial.  
<sup>a</sup> Síndrome nefrótico congénito; <sup>b</sup> tratamiento conservador  
<sup>c</sup> Duración total de la CyA recibida en 3 tandas.

sona se detalla en la tabla II. 5 pacientes (39%) lograron una remisión completa, y en dos de ellos, dicha remisión continuó du-

rante un lapso de 12 y 18 meses respectivamente. Los otros 3 pacientes siguieron brotando sucesivamente, si bien estas remisiones sí respondieron esta vez a los corticoides. Dos niños (15%) alcanzaron una remisión parcial y mantuvieron una función renal estable. Desafortunadamente 6 de los pacientes (46%), incluyendo 2 con SN congénito, no respondieron al tratamiento.

### Efectos secundarios del tratamiento con CyA

Clínicamente los efectos secundarios fueron mínimos. En 3 niños (12%) apareció hirsutismo en grado moderado o severo y en sólo uno hiperplasia gingival. Cinco pacientes (20%) previamente normotensos desarrollaron hipertensión arterial. De ellos, 3 que padecían un SN corticorresistente presentaron hipertensión arterial severa lo que unido a la falta de respuesta observada, obligó a retirar la CyA. No obstante, considerando los datos globales de la toda la población tratada no se encontraron diferencias significativas entre las cifras de tensión arterial observadas en el año previo al tratamiento y las del periodo de administración de CyA.

La función renal estimada por el aclaramiento de creatinina permaneció estable en todos los niños durante la terapéutica con CyA. Siete de ellos (28%) presentaron una elevación asintomática de los niveles plasmáticos de ácido úrico (mediana 7,0; rango 6,0-9,4 mg/dl) que se normalizaron al retirar el fármaco. Así mismo, se observó hipomagnesemia en 11 pacientes (44%) (mediana 1,3; rango 1,1-1,4 mg/dl). No se detectaron anomalías de la función hepática ni la aparición de hipocaliemia.

### Discusión

La eficacia de la CyA en el tratamiento tanto del SN corticodependiente como del corticorresistente ha sido bien establecida, si bien su uso continúa planteando un número elevado de interrogantes<sup>(29)</sup>. Se ha demostrado a través de múltiples estudios que la administración de CyA puede inducir la remisión del 85% de los niños y 75% de los adultos con SN corticosensible, y permite, de este modo, una reducción significativa de los requerimientos de esteroides<sup>(3)</sup>. No obstante, al igual que se desprende claramente de los resultados de nuestra serie, la dificultad no estriba en inducir, sino en mantener la remisión de la enfermedad. Los primeros estudios establecieron que un número apreciable de pacientes eran capaces de mantenerse en remisión durante más de un año a continuación de una pauta con CyA de 6 meses<sup>(4,5)</sup>, mientras que nuestros resultados demuestran que una vez suspendida la CyA, la mayor parte de los pacientes rebrota, habiéndose publicado que alrededor del 58% de los enfermos recidiva al disminuir la dosis administrada de CyA<sup>(6-14)</sup>. Por consiguiente, puede concluirse que los pacientes corticodependientes se transforman en ciclosporin-dependientes. Se ha sugerido que la asociación de prednisona a dosis bajas pudiera potenciar el efecto terapéutico de la CyA y prolongar el tiempo de remisión<sup>(30)</sup>. En esta serie, 3 pacientes (25%) precisaron asociar prednisona para conseguir mantenerse en remisión. De cualquier modo, la mejoría clínica de nuestros pacientes durante la administración de CyA fue evidente al disminuir los re-

querimientos de esteroides y aumentar la velocidad de crecimiento.

La CyA siempre debe ser considerada como tercera droga, tras la administración previa tanto de prednisona como de agentes alquilantes. Estos últimos (ciclofosfamida, clorambucil, mostaza nitrogenada) son drogas muy eficaces para obtener remisiones prolongadas a largo plazo, pero debido a la elevada toxicidad gonadal que comportan, su administración debe ser restringida a un único empleo<sup>(26,27)</sup>. Varios trabajos han demostrado la superioridad terapéutica de los agentes alquilantes sobre la CyA en inducir remisiones prolongadas de los pacientes corticosensibles<sup>(31,32)</sup>. Por consiguiente, la CyA es una droga valiosa únicamente en aquellos casos de SN corticosensible en los que los agentes alquilantes han fracasado o bien ha desaparecido su eficacia, y están en riesgo de desarrollar toxicidad esteroidea severa. Desgraciadamente, la administración prolongada de CyA en este tipo de pacientes no siempre se acompaña de remisiones duraderas<sup>(9-13)</sup>. En nuestra serie, únicamente un niño del total de 8 en tratamiento con CyA durante más de un año se mantuvo en remisión: los otros 7 presentaron de 1 a 3 recaídas anuales a pesar de la administración continua o interrumpida de CyA más allá de 48 meses.

Los limitados beneficios a largo plazo de la terapéutica con CyA debieran ser sopesados con sus potenciales riesgos. Las biopsias renales seriadas, tanto en niños<sup>(9,14,15)</sup> como en adultos<sup>(33)</sup> han demostrado la aparición de lesiones histológicas (fibrosis focal moderada, atrofia tubular, arteriopatía) compatibles con toxicidad ciclosporínica. No se ha observado ninguna correlación entre la severidad de las lesiones túbulo-intersticiales y la dosis administrada de CyA ni con los niveles absolutos de CyA en sangre<sup>(15)</sup>. A pesar que no se ha investigado la reversibilidad de estos cambios histológicos, los clínicos deben estar alerta ante su aparición en los pacientes tratados con CyA por largos periodos de tiempo, considerando además que no tampoco existe una correlación entre la severidad de las lesiones estructurales y los signos de deterioro funcional renal. A pesar de las alteraciones histológicas renales, la función glomerular permanece estable o se recupera rápidamente, en los casos en que se altera, tras la retirada del fármaco<sup>(34,35)</sup>. En nuestra opinión, la realización de biopsia renal en pacientes con SN corticosensible en tratamiento prolongado con CyA estaría sólo indicada cuando se detectara una disminución funcional renal persistente tras la retirada de la droga. En este sentido, se ha recomendado discontinuar anualmente el tratamiento con CyA para identificar la minoría de pacientes capaces de mantenerse en remisión sin CyA. Esta opinión es compartida por nuestro grupo debido a que nuestra experiencia no avala la observación publicada sobre la aparición de brotes más frecuentes y resistentes al tratamiento en los pacientes en los que se ha discontinuado la terapia con la CyA<sup>(3,13)</sup>. Sin embargo, nosotros, al igual que otros autores<sup>(3,13)</sup>, sí tenemos la impresión clínica de que los brotes que aparecen durante el tratamiento prolongado con CyA son progresivamente más difíciles de tratar y precisan la asociación de dosis crecientes de esteroides.

El empleo de CyA en el SN corticorresistente es más controvertido dado que la recopilación de los datos de la literatura cifran la aparición de remisión sólo en un 20% de los niños y en un 15% de los adultos tratados<sup>(3)</sup>. La Sociedad Francesa de Nefrología Pediátrica ha establecido que la adición de una dosis baja de prednisona (30 mg/m<sup>2</sup> diaria) durante un mes y la misma dosis a días alternos a continuación durante 5 meses, eleva el porcentaje de remisión hasta el 42%<sup>(20)</sup>. Siguiendo este protocolo nosotros hemos obtenido unos resultados comparables: de los 13 pacientes con SN corticorresistente a los que administramos CyA, 5 (38%) lograron una remisión completa y 2 (15%) una remisión parcial. Ingulli y Tejani<sup>(36)</sup> han publicado que la hipercolesterolemia severa pudiera inhibir la eficacia de la CyA y por ello las dosis debieran ser aumentadas de acuerdo con los niveles de colesterol plasmático. Estos autores han descrito 5 pacientes resistentes a la CyA administrada a dosis estándar (6 mg/kg día) que respondieron cuando fueron retratados con una dosis mayor de la droga (10-14 mg/kg día).

En nuestra serie no encontramos ninguna diferencia significativa entre los niveles plasmáticos de colesterol de los niños que habían respondido a la CyA y los de aquéllos resistentes a la misma.

De acuerdo con los trabajos publicados, no se ha demostrado una relación estadísticamente significativa entre los hallazgos histológicos del SN y la respuesta a la CyA. Sin embargo, nosotros logramos una remisión completa en 2 de los 4 pacientes con LM, en 2 de 3 con PM, pero únicamente en 1 de los 6 con EFS. Es interesante resaltar que ninguno de los dos pacientes con SN congénito entró en remisión gracias a la CyA. Se ha afirmado que la respuesta a la CyA está más relacionada con la corticosensibilidad inicial que con el diagnóstico histológico. Según esto sería predecible obtener una respuesta mejor en los pacientes con corticorresistencia tardía, pero que inicialmente fueron sensibles a los esteroides, que en aquellos otros con corticorresistencia temprana desde el debut de la enfermedad<sup>(20)</sup>.

En los pacientes corticorresistentes que responden a la CyA, existe también una tendencia a la aparición de brotes a pesar del tratamiento prolongado, aunque se han descrito largos periodos de remisión en algunos casos<sup>(23)</sup>. En nuestra serie, 2 de 5 pacientes se encontraban en remisión tras 12 y 15 meses de tratamiento, mientras que los otros 3 pacientes, que en un principio respondieron, rebrotaron de nuevo a pesar de la administración de CyA por periodos de 12 a 38 meses. Estos nuevos brotes respondieron a la prednisona, fenómeno ya observado por Niaudet<sup>(3,20)</sup>. En la actualidad no existe una indicación precisa del tratamiento con CyA en el SN corticorresistente. Los aceptables resultados de esta terapia en asociación con dosis bajas de prednisona ha conllevado a que la CyA se utilice como droga preferente en estos casos<sup>(20-22)</sup>. No obstante, es posible obtener porcentajes significativos de remisión tras la administración de agentes alquilantes, por lo que nosotros preferimos reservar la combinación CyA-prednisona para los pacientes en los que fracasan la mostaza nitrogenada o la ciclofosfamida administradas previamente<sup>(37)</sup>.

La CyA debiera pautarse con extrema precaución en los pacientes con SN corticorresistente, especialmente en aquéllos con EFS y lesiones túbulo-intersticiales en la biopsia pretratamiento<sup>(3)</sup>. Por ello, es obligatorio sopesar la potencial nefrotoxicidad de la CyA con sus posibles efectos beneficiosos sobre la patología de base. Existen pocos estudios al respecto aunque Noyan y cols.<sup>(14)</sup> hallaron mejoría histológica en 3 pacientes con PM que remitieron clínicamente. El efecto de la CyA sobre la función renal también debiera evaluarse con cuidado. Se han publicado datos referentes tanto a la mejoría a largo plazo de la función renal inicialmente deteriorada<sup>(21)</sup> como otros desalentadores en pacientes con un curso clínico variable<sup>(9)</sup>. En ausencia de respuesta a la CyA ésta no debe ser administrada durante más de 4-6 meses en aras a evitar su nefrotoxicidad. Los pacientes respondedores y en tratamiento durante periodos largos, deberían ser sometidos a biopsias renales repetidas para monitorizar la evolución de las lesiones estructurales derivadas tanto de la toxicidad de la CyA como de las lesiones primarias.

Observamos escasos *efectos secundarios* de la CyA (hirsutismo, hiperplasia gingival) en nuestra serie. Apareció hipertensión arterial en el 20% de los tratados, cifra equiparable con el 14% citado en estudios previos<sup>(3)</sup>. Nosotros corroboramos la observación de la aparición de hipertensión más frecuentemente y de mayor severidad en los pacientes corticorresistentes que en los corticodependientes<sup>(38)</sup>. Fueron frecuentes pero fácilmente reversibles los hallazgos de hiperuricemia, atribuible a una excreción disminuida de ácido úrico<sup>(34)</sup>, e hipomagnesemia, secundaria tanto al aumento de su excreción renal como a la redistribución del magnesio corporal<sup>(39)</sup>. Se han publicado dos casos de linfoma de Hodgkin y un carcinoma bronquial en pacientes con SN tratados con CyA durante 3 a 22 meses<sup>(38)</sup>. Uno de nuestros pacientes desarrolló un osteosarcoma, hallazgo que en nuestra opinión pudiera ser coincidente dado que los enfermos que reciben CyA no suelen desarrollar tumores de esta estirpe<sup>(40)</sup>.

Como conclusión, esta serie demuestra que la CyA es una droga efectiva en el tratamiento del SN idiopático. Sin embargo, en los pacientes con SN corticodependiente, la alta tasa de recidiva al suspender el tratamiento y el riesgo potencial sumado a la eficacia limitada de las pautas prolongadas del mismo, obligan a mantener una actitud cautelosa y reservar dicho fármaco para pacientes seleccionados con toxicidad esteroidea. Además, son necesarios nuevos estudios para precisar el valor terapéutico de la CyA en los pacientes con SN corticorresistente. Tal y como se ha afirmado en un Editorial reciente<sup>(41)</sup> "son necesarios ensayos multicéntricos colaborativos para trascender de artículos anecdóticos y establecer un conocimiento firme acerca del modo en que nuestros pacientes puedan ser tratados eficazmente".

## Bibliografía

- 1 Borel JF. Mechanism of action of cyclosporin A and rationale for use in nephrotic syndrome. *Clin Nephrol*, 1991; **43**( Suppl 1): 23-30.
- 2 Meyrier A, Niaudet P, Brodehl J. Optimal use of Sandimmun in nephrotic syndrome. Sandoz Ltd, Basle 1992. Springer-Verlag, Berlin. Heidelberg, 1992.

- 3 Niaudet P, Habib R. Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis. *J Am Soc Nephrol*, 1994;**5**:1049-1056.
- 4 Capodicasa G, de Santo NG, Nuzzi F, Giordano G. Cyclosporin A in nephrotic syndrome of childhood: A 14 month experience. *Int J Pediatr Nephrol*, 1986;**7**:69-72.
- 5 Tejani A, Butt K, Trachtman H, Suthanthiran M, Rosenthal K, Khawar MR. Cyclosporine-induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. *J Pediatr*, 1987;**111**:1056-1062.
- 6 Brodehl J, Hoyer PF, Oemar BS, Helmchen U, Wonigeit K. Cyclosporine treatment in nephrotic syndrome in childhood. *Trans Proc* 1988;**22**:S269-S274.
- 7 Kitano Y, Yoshikawa N, Tanaka R, Nakamura H, Ninomiya M, Ito H. Cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 1990;**4**:474-477.
- 8 Niaudet P, Broyer M, Habib R. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A in children. *Clin Nephrol*, 1991;**43** (Suppl 1):31-36.
- 9 Melocoton TL, Kamil ES, Cohen AH, Fine RN. Long-term cyclosporine A treatment of steroid-resistant and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis*, 1991;**18**(5):583-588.
- 10 Neuhaus TJ, Burger HR, Klingler M, Fanconi A, Leumann EP. Long-term low dose cyclosporin A in steroid dependent nephrotic syndrome of childhood. *Eur J Pediatr*, 1992;**151**:775-778.
- 11 Tanaka R, Yoshikawa N, Kitano Y, Ito H, Nakamura H. Long-term cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 1993;**7**:249-252.
- 12 Webb KL, Sargent P, Burke JR. Cyclosporine therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome. *J Paediatr Child Health*, 1993;**29**:188-191.
- 13 Hulton S-A, Neuhaus TJ, Dillon MJ, Barratt TM. Long-term cyclosporin A treatment of minimal-change nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol*, 1994;**8**:401-403.
- 14 Noyan A, Anarat A, Tuncer I, Gölücen G, polat S. Efficacy and side effects of cyclosporin A in nephrotic syndrome of childhood. *Nephron*, 1995;**70**:410-415.
- 15 Habib R, Niaudet P. Comparison between pre and posttreatment renal biopsies in children receiving cyclosporine for idiopathic nephrosis. *Clin Nephrol*, 1994;**42**:141-146.
- 16 Brandis M, Burhard R, Leititis J, Zimmerhackl B, Hildebrandt F, Helmchen U. Cyclosporine A for treatment of nephrotic syndromes. *Transpl Proc*, 1988;**20**:S275-S279.
- 17 Garin EH, Orak JK, Hiott KL, Sutherland SE. Cyclosporin therapy for steroid resistant nephrotic syndrome. A controlled study. *Am J Dis Child*, 1988;**142**:985-988.
- 18 Waldo FB, Kohaut EC. Therapy of focal segmental glomerulosclerosis with cyclosporine A. *Pediatr Nephrol*, 1987;**1**:180-182.
- 19 Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, Altieri P, Rivolta E, Rinaldi S, Ghio L, Lusvarghi E, Gusmano R, Locatelli F, Pasquali S, Castenalli A, Della Casa-Alberighi O. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int*, 1993;**43**:1377-1384.
- 20 Niaudet P, French Society of Pediatric Nephrology. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *J Pediatr*, 1994;**125**:981-986.
- 21 Ingulli E, Singh A, Baqi N, Ahmad H, Moazami S, Tejani A. Aggressive, long-term cyclosporine therapy for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol*, 1995;**5**:1820-1825.
- 22 Tejani A, Ingulli E. Cyclosporin in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Contrib Nephrol*, 1995;**114**:73-77.
- 23 Hymes LC. Steroid-resistant, cyclosporin-responsive, relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 1995;**9**:137-139.
- 24 International Study of Kidney Disease in Children. Primary nephrotic syndrome in children: clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. *Kidney Int*, 1981;**20**:765-771.
- 25 International Study of Kidney Disease in Children. Early identification of frequent relapsers among children with minimal change nephrotic syndrome. *J Pediatr*, 1982;**101** (4):514-518.
- 26 International Study of Kidney Disease in Children. Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with nephrotic syndrome. *Lancet* 1974;**ii**:423-427.
- 27 Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. *N Engl J Med*, 1982;**306**:451-454.
- 28 Queviaux V, Tees R, Scheier MH, Maurer DG, van Regenmortel MHV. Potential monoclonal antibodies to improve therapeutic monitoring of cyclosporine. *Clin Chem*, 1987;**33**:32-37.
- 29 Meyrer A. Treatment of nephrotic syndrome with cyclosporin A. What remains in 1994? *Nephrol Dial Transpl*, 1994;**9**:596-598.
- 30 Tejani A, Suthanthiran M, Pomrantz A. A randomized controlled trial of low-dose prednisone and cyclosporin versus high-dose prednisone in nephrotic syndrome of children. *Nephron*, 1991;**59**:96-99.
- 31 Niaudet P, French Society of Paediatric Nephrology. Comparison of cyclosporin and chlorambucil in the treatment of steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol*, 1992;**6**:1-3.
- 32 Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, Rinaldi S, Gusmano R, Lama G, Zachello G, Contaltonieri R, Altieri P, Betinelli A, Maschio G, Cinotti GA, Fuiano G, Schena FP, Castenalli A, Della Casa-Alberighi O. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*, 1993;**8**:1326-1332.
- 33 Clasen W, Kundler J, Mihatsch MJ, Sieberth HG. Long-term treatment of minimal-change nephrotic syndrome with cyclosporine: A control biopsy study. *Nephrol Dial Transpl*, 1988;**3**:733-737.
- 34 Tirelli AS, Paterlini G, Ghio G, Edefonti A, Assael BM, Betinelli A, Cavanna G, Sereni F. Renal effects of cyclosporin A in children treated for idiopathic nephrotic syndrome. *Acta Paediatr*, 1993;**82**:463-468.
- 35 Hulton S-A, Jadresic L, Shah V, Trompeter RS, Dillon MJ, Barratt TM. Effect of cyclosporin A on glomerular filtration rate in children with minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 1994;**8**:404-407.
- 36 Ingulli E, Tejani A. Severe hypercholesterolemia inhibits cyclosporine A efficacy in a dose-dependent manner in children with nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*, 1992;**3**:254-259.
- 37 Vallo A, Rodríguez-Soriano J, Quintela MJ. Comparative effects of cyclophosphamide and nitrogen mustard in treatment of idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 1993;**7**:C33.
- 38 Collaborative Study Group of Sandimmun in Nephrotic Syndrome. Safety and tolerability of cyclosporine A (Sandimmun) in idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Nephrol*, 1991;**35**:S48-S60.
- 39 Barton CH, Vaziri ND, Mina-Araghi S, Crosby S, Seo M. Effects of cyclosporine on magnesium metabolism in rats. *J Lab Clin Med*, 1989;**114**:232-236.
- 40 Penn I. Cancers complicating organ transplantation. *N Engl J Med*, 1990;**323**:1723-1728.
- 41 Cole B. Cyclosporine for nephrotic syndrome. Ins't time for a collaborative trial? *J Am Soc Nephrol*, 1994;**5**:1047-1048.