



NEFROLOGÍA BASADA EN LA EVIDENCIA

Tratamiento inmunosupresor de la glomeruloesclerosis segmentaria y focal primaria del adulto: una revisión sistemática

C. Quereda¹, J. Ballarín², C. Galeano¹, F. García López³ y M. Praga⁴

¹Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. ²Servicio de Nefrología. Fundación Puigvert. Barcelona. ³Unidad de Epidemiología. Hospital Puerta de Hierro. Madrid. ⁴Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid. Grupo de Nefrología Basada en la Evidencia de la Sociedad Española de Nefrología.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, se describe una frecuencia creciente de casos de glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GSF) y de insuficiencia renal crónica tributaria de diálisis por esta causa¹⁻⁵. El tratamiento de esta enfermedad se ha desarrollado en paralelo al de la nefropatía por cambios glomerulares mínimos, como constituyente de una de las entidades del denominado síndrome nefrótico idiopático, lo que dificulta su análisis como entidad aislada.

Dentro de un proyecto de realización de Guías de Práctica Clínica (GPC) para el tratamiento del Síndrome Nefrótico, se nos encargó revisar el tratamiento de la GSF del adulto. Las GPC como orientadoras de los procesos de toma de decisión médica deben sustentarse en la realización rigurosa de revisiones sistemáticas sobre el tema, con metodología de medicina basada en la evidencia⁶. Las cuestiones sobre las que se desarrollará la búsqueda y el análisis deben ser determinadas por un grupo de expertos que posteriormente analizarán sus resultados, opinarán sobre la jerarquización de la evidencia y recomendarán una alternativa en aquellos puntos en los

que la literatura no ofrece soluciones o lo hace con bajo nivel de evidencia. El resultado global procedente de ese análisis y el algoritmo terapéutico recomendado se expondrán próximamente como parte de los capítulos de estas GPC y no forman parte de los contenidos de este artículo.

Tabla I. Niveles de evidencia y grados de recomendación*

Niveles de evidencia:

1. Revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos controlados (ECC) (1a), ECC con intervalo de confianza estrecho (1b), y fenómenos de todo y nada (all & none) (1c).
2. RS de estudios de cohorte (2a), estudios de cohorte individuales y ECC de baja calidad (2b) y estudios sobre resultados (2c).
3. Estudios casos-contróles, en forma de RS (3a) o individuales (3b).
4. Serie de casos (o estudios de cohorte o casos-contróles de escasa calidad).
5. Opiniones de expertos sin respaldo experimental.

Grados de recomendación: Se clasifican en cuatro niveles: grado de recomendación

- A: Estudios consistentes de nivel de evidencia 1.
 B: Estudios consistentes de nivel de evidencia 2 o extrapolaciones de estudios de nivel 1.
 C: Estudios consistentes de nivel de evidencia 3 ó 4 o extrapolaciones de estudios de nivel 2.
 D: Evidencia de nivel 5 o estudios de cualquier clase inconsistentes o dudosos.

Correspondencia: Carlos Quereda Rodríguez-Navarro
 Hospital Ramón y Cajal
 Ctra. Colmenar Viejo, s/n
 38032 Madrid
 E-mail: cquereda.hrc@salud.madrid.org

* Evidence levels and grades of recommendation. Center for Evidence Based Medicine. Oxford University. Uk.: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp

El propósito del presente trabajo es describir los resultados crudos de esta revisión sistemática, la valoración de los mismos y la metodología desarrollada para su obtención, puntos que no procede incluir en el resultado de síntesis que constituye una GPC.

MATERIAL Y MÉTODO

Objetivo

El objetivo de este trabajo es analizar y jerarquizar críticamente, mediante una revisión sistemática (RS), los resultados de las intervenciones sobre el tratamiento inmunosupresor del Síndrome Nefrótico por GSF, obtenidas mediante investigación clínica rigurosa, limitándonos exclusivamente a población adulta diagnosticada mediante biopsia renal.

Las preguntas que tratamos de resolver son las siguientes: 1.-Pautas de tratamiento esteroideo y/o inmunosupresor; 2.-Alternativas en caso de respuesta inadecuada al tratamiento inicial.

Selección de trabajos

- a) Criterios de inclusión: Buscamos artículos de investigación clínica de tratamiento inmunosupresor del SN de la GSF primaria en enfermos adultos (edad > 19 años), incluyendo corticoides, ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina A, tacrolimus, everolimus, mofetil-micofenolato o ácido micofenólico. Se incluyen artículos de investigación clínica, originales: revisiones sistemáticas; ensayos clínicos controlados (ECC) y estudios observacionales que incluyan al menos 10 enfermos.
- b) Criterios de exclusión: GSF en edad < 19 años; Formas secundarias de GSF (obesidad, uropatías etc.); GSF primaria sin SN; GSF asociada a otras nefropatías; Revisiones, excepto revisiones sistemáticas; Casos clínicos o series < 10 enfermos; Tratamientos no inmunosupresores.
- c) Variables de resultado analizadas: remisión (completa o parcial) del SN, alcance al doble de la creatinina plasmática, insuficiencia renal terminal-hemodiálisis, recidivas, infecciones.

Técnica de la búsqueda

- a) Sintaxis básica: Se siguió la siguiente sintaxis básica: (Focal Glom*; Focal OR Glom*, Focal Sclerosing OR Focal Sclerosing Glom* OR Sclerosing Glom*, Focal OR Sclerosing Glom*, OR Hyalin*, Segmental OR Segmental Hyalin* OR Segmental Hyalinosis) AND (Prednisone OR corticosteroids OR cyclophosphamide OR chlorambucil OR Azatioprine OR mycophenolate mofetil or mycophenolic acids OR cyclosporine a OR tacrolimus OR sirolimus OR plasmapheresis).
- b) Fuentes de la búsqueda: 1.-Medline. PubMed. Búsqueda en Clinical Queries/Clinical Study Category: Therapy/Scope: broad-sensitive search y narrow-specific search/Clinical Study Category: Systematic Reviews. Limits: Age Adults 19+ years. 2.-Ovid. La búsqueda se realizó, también, en paralelo en el Sistema Ovid, seleccionando las siguientes bases EBM Reviews-ACP Journal Club 1991-Marzo/Abril 2006; EBM Reviews-Cochrane Central Register of Controlled Trials; EBM Reviews-Cochrane Database of Systematic Reviews; EMBASE 1998 to 2006; Medline 1961-Marzo 2006. 3.-Se realizó revisión manual: de la bibliografía de la RS, ECC, UpToDate y revisiones desde el año 2000.

Análisis de los datos (calidad, agregación)

Estos estudios fueron revisados por 2 observadores, que resolvieron las diferencias por consenso y, en su caso por consulta con un tercer observador. Se tabularon los resultados principales en respuesta a las preguntas clínicas formuladas.

Dados el escaso número y la heterogeneidad de los ECC encontrados no pudo realizarse agregación o meta-análisis de los mismos. Su calidad fue evaluada usando el listado de calidad metodológica del Cochrane Renal Group. Los estudios observacionales fueron incluidos si describían de forma clara las variables de resultado que se pretendían analizar. En series de casos de síndrome nefrótico (SN) idiopático que incluyen tanto pacientes diagnosticados de GSF como de lesiones mínimas y, agrupan adultos y niños, se ha seguido el mismo criterio, utilizando solo aquellos trabajos que diferencien claramente los resultados en cada uno de los tipos. En los casos en

los que fue posible se realizó una agregación simple de estas variables de resultado, calculando media y desviación típica, realizando comparación de medias cuando se consideró procedente.

Las respuestas a las preguntas clínicas fueron clasificadas en grados de evidencia según los criterios del Centro para la Medicina Basada en la Evidencia de la Universidad de Oxford (ver tabla I).

RESULTADOS

En la primera búsqueda se detectaron 2.006 abstracts, seleccionando 226 para un análisis ulterior. Del estudio de estos se seleccionaron finalmente para su lectura y análisis 66 artículos, que fueron clasificados para responder a las preguntas clínicas planteadas. Después de su lectura y análisis finalmente se descartaron 20 por distintos motivos: escaso número de casos o tiempo de evolución o por no especificar claramente los valores de las variables de resultado seleccionadas para GSF. Por tanto finalmente se tabularon 46 artículos:

- 1 revisión sistemática (y 10 revisiones clásicas).
- 8 ensayos clínicos controlados.
- 45 estudios observacionales.

Pautas de tratamiento esteroideo y/o inmunosupresor

No hay estudios aleatorizados que comparen algún tratamiento inmunosupresor con placebo. Por tanto la evidencia clínica se sustenta solo en estudios observacionales.

Tampoco existen estudios controlados que comparen la eficacia de administrar IECA y/o ARA 2 con corticoides o inmunosupresores. Los estudios observacionales que analizan el resultado del tratamiento con estos fármacos en GSF son muy escasos, y analizan pocos casos durante un tiempo de evolución corto. Por estas conocemos que estos fármacos disminuyen la proteinuria como grupo, en la GSF, produciendo algunas remisiones parciales y un pequeño número de remisiones completas⁷⁻⁹.

Aunque la mayoría de los trabajos en adultos muestran una tasa de fracaso al tratamiento con corticoides y inmunosupresores, mucho mayor en la GSF que en la glomerulopatía por lesiones mínimas,

los datos de estos son bastante congruentes en dos sentidos:

- a) La inducción de remisión del SN (completa o parcial) es claramente superior en los tratados: Se encuentran 7 estudios que analizan exactamente esta cuestión¹⁰⁻¹⁵ (ver tabla II), incluyendo un total de 325 enfermos con Síndrome Nefrótico en casos diagnosticados por biopsia de Glomeruloesclerosis Segmentaria y Focal, de los cuales son tratados 186 (57%) y 138 (43%) no son tratados. Por otra parte, el 61% de los tratados (n = 113) presentan alguna respuesta frente al 20% (n = 28) de los no tratados (p < 0,001). La diferencia es más notable si se tiene en cuenta exclusivamente los casos de remisión completa que presentan el 33% de los tratados frente a solo un 3% de remisiones completas espontáneas en los no tratados.
- b) La supervivencia renal es claramente mayor en tratados: en 8 de estos estudios observacionales¹⁶⁻²⁴ se observa una clara diferencia en la supervivencia renal, a favor de los tratados y a favor de los casos que presentan una remisión inicial (completa o parcial) bien como respuesta al tratamiento o espontáneamente.

Naturalmente, todos estos estudios están sesgados en el sentido de que en la mayoría de los casos que no han sido tratados se eligió esta opción por reunir criterios de mal pronóstico (insuficiencia renal previa, fibrosis en biopsia renal etc.). Sin embargo, en estudios de pronóstico con análisis multivariante, se observa que la respuesta al tratamiento (con remisión completa o parcial) es la única variable que se relaciona, de forma independiente, con la supervivencia renal^{10, 11, 16, 19, 20, 24}.

Prácticamente todos los estudios refieren la utilización de Prednisona o Prednisolona como tratamiento inicial. Desconocemos cual sería el resultado con otras alternativas ya que no disponemos de ECC de Prednisona frente a otros inmunosupresores como tratamiento inicial y la utilización de otro inmunosupresor o de la Prednisona asociada a otro inmunosupresor solo ha sido descrita testimonialmente.

No se han encontrado ECC que comparen entre sí distintas pautas de tratamiento esteroideo, los estudios observacionales de los que disponemos, son muy heterogéneos en su calidad y en la definición de

Tabla II. Estudios observacionales en los que se compara el resultado del tratamiento inmunosupresor en enfermos con SN por GSF tratados y no tratados

Trabajo	n	N (%)	Tratados			No tratados			
			RC	RP	Alguna	N (%)	RC	RP	Alguna
Newman 1976 ¹¹	17	8 (47)	4	4	4 (50)	9 (53)	0	1	1 (11)
Beaufils 1978 ¹²	39	26 (67)	5	8	13 (50)	12 (33)	1	5	6 (50%)
Korbet 1986 ¹³	29	16 (55)	5	3	8 (50)	13 (45)	1	1	2 (15)
Nagai 1994 ¹⁴	17	9 (53)	4	1	5 (55)	8 (47)	0	1	1 (12,5)
Chun 2004 ¹⁵	87	51 (59)	17	15	32 (62)	36 (41)	0	4	4 (11)
Starling 2005 ¹⁰	136	76 (56)			51 (67)	60 (44)			14 (23)
TOTAL	325	186 (57)	42 (33)	31 (24)	113 (61)	138 (43)	2 (3)	12 (15)	28 (20)

RC = Remisión Completa; RP = Remisión Parcial. Diferencia, $P < 0,001$.

las variables de resultado (remisión completa, parcial, no remisión). Muchos de ellos, no explicitan el resultado inicial del tratamiento esteroideo sino que lo añaden al resultado obtenido después de añadir otros inmunosupresores.

Hechas estas salvedades hemos podido analizar 24 series de casos¹⁰⁻³³, realizando con ellas una agregación de los resultados principales. Los índices de respuesta al tratamiento son muy variables y claramente inferiores a los obtenidos en el SN por lesiones glomerulares mínimas. En el conjunto de estos estudios se observa una tasa de respuesta del 55,5% (10-94), correspondiendo un 30,6% a remisiones completas (0-52) y un 24,9% a remisiones parciales (0-50). La tasa de respuestas ha mejorado con el tiempo ($43\% \pm 17\%$ en trabajos publicados antes del 1990 ($N = 11$) vs $57 \pm 6,4\%$ en publicados después de 1990 ($n = 13$); $p < 0,05$). Si consideramos los trabajos publicados a partir del año 2000 ($n = 5$) la tasa de respuesta $61,2 \pm 5,7\%$ es superior ($p < 0,01$) a la que se obtuvo en los 19 trabajos analizados por nosotros que habían sido publicados previamente.

Del análisis de estos estudios puede identificarse que el factor clave que explica estas diferencias es la duración del tratamiento, ya que la dosis inicial de Prednisona es similar en todos ellos ($0,8-1,5$ mg/kg/día). Pudimos observar, que los estudios en los que el tratamiento corticoideo se mantenía menos de tres meses presentaban una tasa inferior de respuesta que en los que se mantiene más tiempo (< 3 meses; $36,4 \pm 15\%$ vs > 3 meses $57,9 \pm 11\%$; $p < 0,05$). El trabajo de Pokhariyal y cols.³⁴ analiza específicamente esta cuestión, encuentra que los casos con GSF tratados más de 16 semanas presentan una mayor tasa de respuestas que los tratados durante un tiempo inferior y en el análisis multivariante, el único factor predictivo de respuesta es la duración tratamiento.

Tampoco encontramos ECC que comparen el tratamiento inicial con corticoides o con corticoides asociados a un agente citotóxico. Korbert³⁵ analiza los resultados agregados de distintas series publicadas en las que 420 fueron tratados con corticoides solo y 117 con corticoides asociados a citotóxicos como tratamiento de primera línea, comprobando que los resultados fueron similares en ambos grupos: 54% de respuesta en el grupo tratado solo con corticoides (35% de remisión completa y 19% de remisión parcial), frente a un 48% de respuesta (31% de remisión completa y 11% de remisión parcial) en los tratados con una asociación de corticoides y citotóxicos. No obstante, la heterogeneidad de las series y el procedimiento de agregación hacen que este tipo de evaluación pueda estar sometido a importantes sesgos. No han sido estudiadas otras alternativas (por ejemplo iniciar tratamiento con MMF-corticoides (disminuyendo estos rápidamente cuando exista remisión) o iniciar por CsA-corticoides o Tacrolimus-corticoides.

Existe un pequeño estudio observacional prospectivo en la que se inicia el tratamiento de GSF con Tacrolimus, observando una buena tasa de respuestas con una reducción media de la proteinuria del 75%, pero observándose un descenso del filtrado glomerular.

lar de 71 a 55 ml/min, que aunque no es significativo, si es clínicamente preocupante³⁶.

Es difícil inferir del análisis de la literatura que enfermos presentarán una mala respuesta al tratamiento, con un cociente riesgo/beneficio que desaconseje la utilización de tratamiento inmunosupresor. Varios estudios de pronóstico de pacientes con GSF^{10,24,34} demuestran que el nivel inicial de función renal se relaciona con la respuesta al tratamiento y con la supervivencia renal.

Por otra parte, la función renal, se relaciona, evidentemente, con parámetros histológicos renales.

Entre estos, el índice de fibrosis intersticial es el único parámetro de la biopsia renal que ha demostrado significación como variable pronóstica de respuesta al tratamiento en la GSF^{17,22,31,33}. Los casos con más fibrosis son menos respondedores y presentan una peor evolución a la insuficiencia renal. Sin embargo, con ninguno de los trabajos publicados ni con el conjunto de los mismos puede establecerse un límite de función renal por debajo del cual podamos considerar que la mayoría de los enfermos con síndrome nefrótico secundario a GSF son no respondedores.

La edad no constituye un criterio excluyente para el tratamiento. Aunque existen muy pocos estudios en ancianos (> 65 años) los resultados son similares a los que presentan pacientes más jóvenes.

Respuesta inadecuada al tratamiento corticoideo inicial (corticorresistencia y corticodependencia)

El criterio de corticorresistencia es variable en las distintas publicaciones, aunque se impone el considerarla como la ausencia de respuesta o respuesta insuficiente a los corticoides, después de, al menos, 16 semanas de tratamiento. En casos de corticodependencia, se siguen estrategias terapéuticas similares a los de corticorresistencia (aunque con resultados marcadamente superiores) y por tanto consideraremos globalmente ambas situaciones. Las alternativas analizadas son:

1) *Ciclosporina A (CsA)*: Existen 4 estudios controlados de CsA en enfermos con SN por GSF, corticorresistente o corticodependiente³⁷⁻⁴⁰. Las principales características de estos estudios se resumen en la tabla III.

El trabajo de Walker³⁷ es un estudio cruzado, de escasa calidad: sus resultados no son concluyentes.

El estudio de Ponticelli y cols.³⁸ analiza el resultado de aleatorizar a tratamiento con CsA-Prednisona o Ciclofosfamida-Prednisona (control). El trabajo incluye niños y adultos, de estos solo 19 casos con GSF, presentando problemas de calidad (escaso número de casos, no es enmascarado, no se realiza análisis por intención de tratar). Encuentra una tasa de respuestas en el grupo CsA (60%), que en el grupo Ciclofosfamida-Prednisona (10%).

El trabajo de más calidad, es el publicado por Cattran y cols.³⁹ este de buena calidad, aunque incluye un número pequeño de casos. Los tratados con CsA presentan una tasa de respuestas muy superior al grupo control tratado con Prednisona (64% *versus* 4%) aunque persiste una importante tasa de recidivas al suspender el fármaco (60%).

En el estudio de Hëering⁴⁰, se aleatorizan los enfermos a ser tratados inicialmente con CsA-Prednisona o con Clorambucil-Prednisona. Los resultados iniciales del grupo CsA y los del grupo Clorambucil-Prednisona son similares (superiores al 60% de respuestas completas o parciales), aunque el 70% de los casos tratados inicialmente con CsA y todos los enfermos del grupo Clorambucil-Prednisona recidivan. El estudio, sin embargo, presenta problemas de calidad (estudio no enmascarado, con pocos casos, no se realiza análisis por intención de tratar etc.), lo que, sin duda, disminuye su valor probatorio.

También se han publicado estudios observacionales, con resultados similares⁴¹⁻⁴³. En conjunto puede decirse que en el tratamiento con CsA del SN corticorresistente por GSF, se produce algún tipo de respuesta en el 50-80% de los casos tratados. La respuesta es relativamente precoz (dentro de los 3 primeros meses). Sin embargo la incidencia de recidiva es muy alta (alrededor del 70%) y su incidencia es inversa con la duración del tratamiento.

2) *Agentes alquilantes*: Hasta la introducción de la CsA, los agentes alquilantes constituían la única opción terapéutica en casos de corticorresistencia y corticodependencia y, entre ellos, los más utilizados han sido el clorambucil y la ciclofosfamida. De sus resultados solo tenemos una idea fragmentaria por estudios retrospectivos de series pequeñas en un solo ciclo^{10,11,13,16,17,21,25,26,29,33,44,45}. La principal clave de respuesta la da el resultado del tratamiento previo con corticoides. En los casos que si respondieron (de forma completa o parcial) la tasa de remisiones con agentes alquilantes se sitúa en torno al 75%, mientras

que en los corticorresistentes la respuesta no supera el 20-30%.

No encontramos ECC que comparen agentes alquilantes con Prednisona en el SN corticorresistente por GSF del adulto. Sin embargo, como hemos visto en el apartado anterior dos ECC diseñados para analizar el tratamiento con CsA utilizan agentes alquilantes en el grupo control: Ciclofosfamida³⁸ con la que se obtienen peores resultados que en la rama que utiliza Ciclosporina-Prednisona mientras en otro estudio⁴⁰ los resultados iniciales del grupo CsA y los del grupo Ciclofosfamida-Prednisona son similares.

Solo hay un trabajo que estudie el tratamiento con Azatioprina en enfermos adultos con SN por GSF, corticorresistente. En el que se incluyen 13 adultos con SN idiopático (solo 5 GSF) tratados con AZA y, al cabo de 24 meses, 12 estaban en remisión completa.

3) *Tacrolimus. Sirolimus*: No existen ECC analizando el tratamiento con Tacrolimus en la GSF del adulto, corticorresistente. Solo disponemos de pequeños estudios observacionales. Uno de ellos³⁶ es un estudio piloto en el que se tratan 11 pacientes con GSF. En 6 casos desde el inicio, observándose una remisión parcial en todos los casos, pero mostrando una importante disminución del FG. Otros 5 casos fueron previamente tratados con CsA, reconvirtiéndose a TC. El cambio no supuso un cambio substancial en la proteinuria que es similar o mejor con TC. Pero se observa una mejoría de los niveles de FG tras la reconversión.

Existe otro trabajo⁴⁶ en el que se estudia la eficacia y seguridad del TC en 25 casos que primero fueron corticorresistentes y posteriormente resistentes a CsA. El tratamiento con TC consigue respuesta en un apreciable número de casos y, en cualquier caso, se siguió de un descenso significativo y mantenido de los niveles de proteinuria en el conjunto del grupo (ver el análisis de este trabajo que realizamos en el siguiente apartado).

Por otra parte, solo hemos encontrado un pequeño estudio piloto con Sirolimus⁴⁷ en HSF corticorresistente con un índice global de respuesta del 57%, pero con numerosas complicaciones. La experiencia no parece prometedora.

4) *Mofetil-Micofenolato o Ácido Micofenólico*: Tampoco disponemos de ECC de este fármaco en ninguna de las situaciones clínicas de GSF. Además de la descripción de casos aislados, solo disponemos

de dos pequeñas series^{48,49} y solo la de Cattran⁴⁸ describe un número apreciable de casos de GSF corticorresistente. Los resultados no son muy alentadores: aunque se observa alguna respuesta en el 44% de los casos, ninguno de ellos obtuvo una remisión completa y uno presentó un herpes zoster generalizado. La tasa de recidivas al suspenderlo fue cercana al 50%.

No respuesta al tratamiento con CsA (CsA-resistencia)

Tampoco este supuesto ha sido estudiado mediante ECC. La principal referencia es el trabajo observacional de Segarra y cols.⁴⁶ comentado anteriormente. La dosis de Tacrolimus utilizada fue de 0,15 mg/kg de peso, ajustando por niveles y manteniéndola durante 6 meses. Los autores refieren que se produce un descenso de la proteinuria en un apreciable número de casos (68%, de ellos 40% como remisión completa), una alta tasa de nefrotoxicidad reversible (40%) y un elevado índice de recidivas (76%). Al cabo de 2 años, el 48% de estos casos, que tan refractarios se habían mostrado a tratamientos previos, continuaban en remisión mantenida.

Recidivas

Entre un 20 y un 60% de los casos según las series recidivan en un tiempo variable al suspender el tratamiento inmunosupresor. No hay estudios comparativo de una pautas con otras después del primer brote. La mayoría de los artículos, repiten un nuevo ciclo, similar al inicial, en la primera recidiva⁵⁰.

DISCUSIÓN

La realización de una revisión sistemática sobre el tratamiento inmunosupresor de la GSF en el adulto se ha encontrado con serias dificultades metodológicas. Nuestro trabajo demostró que existen pocos estudios controlados para resolver los problemas terapéuticos que este tema plantea, y muchos de ellos lo son de baja calidad. Esto impide la agregación de los mismos y obliga a sustentar decisiones terapéuticas clave en el análisis de estudios observacionales. Es sabido que las revisiones sistemáticas de este tipo de estu-

TRATAMIENTO DE LA GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL PRIMARIA

Tabla III. ECC con CsA en SN corticorresistente o corticodependiente en GSF de adultos

Trabajo/Diseño	Grupos/tratamiento	Resultados	Calidad	Conclusiones
Walker RG ³⁷ <i>Nephron</i> 1990	- I (N = 9): CsA (5-10 mg/kg) + Warfarina	8 completan estudio (1 perdido)	Baja	No demostrativo
ECC. N = 9 GSF corticorresistente	- II (N = 9) Warfarina	Ningún enfermo remisión completa, pero disminución proteinuria en tratamiento con CsA	Pocos casos No enmascarado	
Diseño cruzado	Tiempo = 12 m (6 + 6 m)		Tratamiento irregular	
Unicéntrico			Dosis tóxicas de CsA	
Ponticelli C ³⁸ <i>Kidney Int</i> 1993	GSF Adultos 19, aleatorizados	Expresan Resultados globales (Adultos + Niños; LM + GSF).	Baja calidad	Mejor resultado en tratamiento con CsA que con Ciclofosfamida + Prednisona
ECC n = 45 GSF corticorresistente	CSA: 10 Control: 9	CSA: RC: 13/22 (59%) vs Controles: 3/19 (16%)	No enmascarado No análisis por Intención de tratar	
Abierto Multicéntrico	(Control = Ciclofosfamida + Prednisona)	***Puede deducirse de la tabla que de los 10 GSF Adultos en CSA hay 2 RC; 4 RP y 4 NR	Poco número	
Estratificado para niños y adultos				
Cattran DC ³⁹ <i>Kidney Int</i> 1999	- I (N = 26) - Pred + CsA (3,5 mg/kg)	Alguna remisión (p < 0,0001) I: 18/26 (69%) II: 1/23 (4%)	Buena calidad	El mejor trabajo de tratamiento con CsA en SN por GSF corticorresistente en adultos
ECC, N = 49	- II (N = 23) - Pred + Placebo	Remisión completa: I: 3/26 (12%) II: 0/ 23 (0%)	Aleatorización correcta	
GSF corticorresistente	Tratamiento 26 semanas (6,5 m)	Remisión Incompleta: I: 15/26 (57%) II: 1 (4%)	Enmascarado (pacientes, no médicos)	Alguna respuesta en 69%
Abierto Multicéntrico Simple ciego	Seguimiento 200 semanas (4 años)	Disminución Cr (4 años) I (25%) – II (52%) Recidivas post CsA 16 (60%)	Realizan análisis por Intención de tratar y test de adhesión terapéutica	Mejor resultado de función renal en tratados con CsA que los no tratados
Solo adultos (> 18 años)				
Heering P. ⁽⁴⁰⁾ <i>Am J Kidney Dis</i> 2004	- I (N = 34) Pred (1,5 mg/kg) + CsA (5 mg/kg) - 6 m (0 perd)	Remisión Completa: - I: 8/34 (23%) - II: 4/23 (17%)	Baja calidad	No diferencias significativas: Pred + CsA vs Pred + Clorambucil
ECC, N = 56	- II (N = 23) - Pred (1,5 mg/kg) + Cloramb (0,1-0,4 mg/kg) - 6-12 se. - (1 perd)	Rem. Incompleta: - I: 13/34 (38%) - II: 11/23 (48%) IRCT: 4/34 (12%) vs 5/23 (22%).	No enmascarado	
Abierto Multicéntrico	Si no respuesta CsA	Todos los enfermos en II requieren CsA	No análisis por Intención de tratar	Pero todos estos requieren posteriormente CsA por no respuesta o respuesta insuficiente
Tiempo = 6 m Seguimiento 4 años			Poco número	

dios, no disponen del soporte metodológico que sustenta a las realizadas sobre ECC, lo que dificulta la evaluación de la calidad y la aplicación de las técnicas del meta-análisis convencional para revisiones sistemáticas de ECC⁵¹.

Sin embargo, el esfuerzo de recopilar, analizar y concretar la investigación clínica existente es importante como base para la toma de decisiones sobre el tema y tomar conciencia de los muchos puntos oscuros que deben ser investigados. Simplemente, en muchos casos las preguntas planteadas no pueden ser contestadas o lo son en un contexto de gran incertidumbre. Posteriormente un grupo de expertos discutió los datos de esta revisión sistemática y decidió entre distintas alternativas, que será comentadas en un trabajo colectivo sobre manejo del SN en las glomerulonefritis primitivas.

Por otra parte, muchos estudios observacionales sobre GSF se realizan en series de casos de SN idiopático que incluyen tanto pacientes diagnosticados de GSF como de lesiones mínimas y, frecuentemente, agrupan adultos y niños. Esto nos ha obligado a utilizar solo aquellos trabajos que diferencien claramente los resultados en cada uno de los tipos, lo que no siempre sucede.

Por otra parte la GSF es una enfermedad mal definida que incluye tanto formas primarias (cuya homogeneidad patogénica y evolutiva están aún en discusión) y formas secundarias (obesidad, circunstancias que condicionan disminución de masa renal, etc.). Nosotros hemos analizado exclusivamente los artículos de HSF primaria, considerando todos los subtipos de una forma global.

La única revisión sistemática sobre el tema fue la publicada en el año 1999 por Burgess⁵². Desde entonces se han producido aportaciones sobre distintos aspectos terapéuticos de la enfermedad que, sin embargo, no han cambiado significativamente nuestro conocimiento sobre la misma que continúa sustentándose en un nivel de evidencia muy bajo basado, fundamentalmente, en estudios observacionales.

Sin duda la GSF, como en general el capítulo de las glomerulonefritis primitivas, constituye un tema huérfano de investigación clínica, aspecto que debería tratar de paliarse incentivando la realización de estudios que aporten conocimiento a los muchas áreas grises sobre esta enfermedad, especialmente sus aspectos terapéuticos. En enfermedades de baja prevalencia esto solo puede conseguirse, por medio de

estudios multicéntricos capaces de conseguir tamaños muestrales suficientes para que las variables de resultado tengan valor probatorio.

A continuación, comentamos la respuesta a las cuestiones planteadas que ofrece el análisis de la literatura mediante la RS realizada:

1. Pautas de tratamiento corticoide y/o inmunosupresor: A pesar de la ausencia de ECC, se constata, en numerosos estudios observacionales, que el tratamiento corticoide y/o inmunosupresor provoca la inducción de remisión (completa o parcial) en un 50-60% de casos de SN por GSF en enfermos adultos y que la respuesta al tratamiento es el mejor factor pronóstico del que disponemos para evaluar el futuro de pacientes con esta enfermedad¹⁹⁻³³.

El conjunto de estas observaciones constituyen un nivel de evidencia sólido que puede ser considerada del tipo «all & none»: es decir, cuando el conocimiento disponible, aunque obtenido mediante estudios no controlados hace que no sea éticamente admisible realizar un ECC en el que el grupo control no reciba ningún tratamiento. Es el caso del SN por GSF del adulto. Por tanto puede clasificarse con un nivel alto de evidencia: un enfermo diagnosticado de GSF debe, en principio, ser tratado y debe recomendarse el tratamiento inicial con Prednisona. (Nivel de evidencia 1c. Grado de recomendación A.)

Se han descrito distintas pautas de tratamiento esteroideo, que presentan pequeñas diferencias, aunque en la mayoría de los casos se comienza con Prednisona en dosis entre 0,8 y 1,5 mg/kg/día.

Los enfermos respondedores, suelen mostrar reducción de la proteinuria entre las 8-12 semanas después de iniciado el tratamiento. Por tanto se suele estimar que existe resistencia a los corticoides si persiste proteinuria nefrótica entre la semana 12 y la 16, aunque algunos autores prolongan este periodo, incluso hasta el 8º mes de tratamiento^{16-19, 21-23, 29, 52}. Ante estos datos se recomienda mantener tratamiento corticoide por un periodo largo entre 6 y 8 meses (Nivel de evidencia 4; Grado de recomendación C). En cualquier caso, no hay evidencia en base a estudios controlados de que dosis y cuanto tiempo de tratamiento es más eficaz.

La poca evidencia existente no recomienda iniciar el tratamiento asociando Prednisona a otro inmunosupresor, salvo casos con alto riesgo de toxicidad este-

roidea. (Nivel de evidencia 4; Grado de recomendación C.) La realización de estudios clínicos de este punto es de especial interés, ya que la toxicidad este-roidea es, sin duda, uno de los mayores problemas del tratamiento de la GSF.

Aunque existe una relación entre respuesta al tratamiento y función renal previa y esta es uno de los principales factores pronósticos de supervivencia renal, no conocemos realmente, a partir de que nivel de función renal la respuesta al tratamiento es improbable. Por esto, en casos de insuficiencia renal leve e índices bajos de fibrosis en la biopsia renal, debe intentarse un ciclo como en los casos con función renal normal. Si existe insuficiencia renal moderada o severa, los casos deben ser individualizados para valorar las posibilidades de riesgo y de beneficio. En muchos de estos casos, sobre todo en ancianos, probablemente lo mejor sea tratar exclusivamente con IECA-ARA2 y evitar los efectos secundarios de los inmunosupresores (nivel de evidencia 4; grado de recomendación C).

2. Respuesta inadecuada al tratamiento inicial: La Ciclosporina A es la única droga de la que tenemos pruebas de eficacia mediante ECC en situaciones de corticorresistencia y corticodependencia en el SN por GSF en el adulto (Nivel de evidencia 2 b; Grado de recomendación B), obteniéndose respuestas en el 50-80% de los casos tratados. La respuesta es relativamente precoz (dentro de los 3 primeros meses), por lo que se recomienda suspenderla si no se ha obtenido respuesta en ese tiempo. Sin embargo la incidencia de recidiva es muy alta (alrededor del 70%) y se relaciona en forma inversa con la duración del tratamiento. Por esta razón se aconseja mantenerla al menos durante 6 meses³⁷⁻⁴³.

La dosis inicial suele ser 5 mg/kg/día, ajustando a la baja para mantener niveles de CsA entre 130 y 180 ng/ml. No obstante el riesgo de nefrotoxicidad a largo plazo es evidente, incluso utilizando dosis de CsA inferiores a 5 mg/dl como se ha puesto de manifiesto mediante biopsias iterativas en casos de uveítis autoinmune y SN idiopático, pudiendo pasar desapercibido durante tiempo con niveles de Cr plasmática próximos a la normalidad. De aquí los intentos que se están realizando recientemente para sustituir esta droga por otras menos nefrotóxicas.

Los agentes alquilantes, han sido los más comúnmente utilizados en situación de corticorresistencia en la GSF^{10, 11, 13, 16, 17, 21, 25, 26, 29, 33, 44, 45}, pero conocemos sus resultados básicamente por estudios observacionales que utilizan pautas muy heterogéneas con resultados que dependen, en buena medida, en la respuesta al tratamiento previo con corticoides. En los casos que si respondieron (de forma completa o parcial) la tasa de remisiones con agentes alquilantes se sitúa en torno al 75%, mientras que en los corticorresistentes la respuesta no supera el 20-30%^{44, 45}.

Los más utilizados han sido la Ciclofosfamida y el Clorambucil. Un solo ECC³⁸ compara Ciclofosfamida con Ciclosporina A en enfermos con SN corticorresistente (por GSF, en adultos) con resultado claramente favorable a CsA (respuestas 59% *versus* 16%). No obstante este trabajo es de baja calidad y solo incluye 19 adultos con GSF. Otro ECC compara la asociación Clorambucil-Prednisona a Ciclosporina A-Prednisona en enfermos con SN corticorresistente por GSF⁴⁰ demostrando tasas de respuesta similares en la rama aleatorizada a Clorambucil-Prednisona que en la rama CsA-Prednisona. Sin embargo, todos los casos tratados con Clorambucil recidivan al suspenderlo y, finalmente, tienen que ser tratados con CsA. En el grupo CsA recidivan el 77% de los casos.

Esta claro que, en cualquier caso, los resultados de las intervenciones para tratar el SN corticorresistente por GSF son muy insatisfactorias: aunque se consigue una tasa aceptable de remisiones del SN, lo es con una alta incidencia de recidivas y de efectos indeseables.

La experiencia con Tacrolimus (TC) en el tratamiento del SN por GSF es muy corta y se sustenta en 2 estudios piloto observacionales^{36, 46} que sugieren que pueden tener una eficacia similar o mejor que la CsA en la inducción inicial de remisión o en el tratamiento de casos corticorresistente. Pero también presentan un alto índice de recidivas y un serio problema de nefrotoxicidad a largo plazo, quizá menor con Tacrolimus que con CsA. En cualquier caso, solo un ECC comparando ambas alternativa terapéuticas puede aclarar cual sería la mejor alternativa.

La utilización de Sirolimus⁴⁷ en GSF corticorresistente con un índice global de repuesta del 57%, pero con numerosas complicaciones. La experiencia no parece prometedora.

La intervención a elegir en relación a los casos que han sido resistentes a corticoides y también a CsA se

sustenta en niveles bajos de evidencia aún más bajos que para los corticorresistentes. Los resultados del riguroso trabajo observacional de Segarra y cols.⁴⁶ comentado anteriormente, convierten al Tacrolimus en la opción con más base de investigación clínica y, por tanto, en la opción lógica para utilizar en estos enfermos (Nivel de evidencia 4; Grado de recomendación C). Sería de gran interés la confirmación de estos resultados en estudios más amplios y, analizar mediante el diseño de estudios controlados, si el Tacrolimus puede sustituir, con ventaja, a la CsA en el primer escalón del SN corticorresistente por GSF.

La eficacia demostrada por el Micofenolato de Mofetilo en nefropatías de las enfermedades autoinmunes y concretamente en la nefropatía lúpica⁵³ y su buena tolerancia, esta induciendo su utilización en otras circunstancias, como el tratamiento del síndrome nefrótico de glomerulonefritis primarias. Sin embargo esta droga solo ha sido estudiada en algunas series de casos con GSF del adulto. El trabajo más interesante es el de Catran⁴⁸ que describe un número apreciable de casos de GSF corticorresistente. Los resultados no son muy alentadores: aunque se observa alguna respuesta en el 44% de los casos, ninguno de ellos obtuvo una remisión completa y uno presentó un herpes zoster generalizado. La tasa de recidivas al suspenderlo fue cercana al 50%. Estos resultados no son substancialmente diferentes al obtenido en las series pediátricas que muestran resultados aceptables en casos de corticopendencia (remisiones totales o parciales de alrededor del 50% y tasa de recidivas superior al 50%) y pobres resultados (alguna respuesta en alrededor del 20% de los casos) en pacientes corticorresistentes.

Concluimos que el tratamiento del síndrome nefrótico por GSF del Adulto se basa en niveles de evidencia muy bajos. Los punto claves son el tratamiento prolongado con Prednisona en el periodo de inducción y tratamiento con Ciclosporina A en casos de corticorresistencia. Se necesitan nuevos estudios con inmunosupresores alternativos para conseguir mejorar la actual situación claramente insatisfactoria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH: Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndromes: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis* 30: 621-631, 1997.
2. Schena FP and the Italian group of Renal Immunopathology: Survey of the Italian registry of renal biopsies. Frequency of the renal diseases for seven consecutive years. *Nephrol Dial Transplant* 12: 418-426, 1997.
3. Cameron JS: Focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Nephrol Dial Transplant* 18 (6): 45-51, 2003.
4. Rychlík I, Jancová E, Tesar V, Kolsky A, Lácha J, Stejskal J, Stejskalová A, Jirí Dusek J and Herout V on behalf of the Czech Registry of Renal Biopsies: The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994-2000. *Nephrol Dial Transplant* 19: 3040-3049, 2004.
5. Dragovic D, Rosenstock JL, Wahl SJ, Panagopoulos G, DeVita MV, Michelis MF: Increasing incidence of focal segmental glomerulosclerosis and an examination of demographic patterns. *Clin Nephrol* 63: 1-7, 2005.
6. Uhlig K, MacLeod A, Craig J, Lau J, Levey AS, Levin A, Moist L, Steinberg E, Walker R, Wanner C, Lameire N, Eknoyan G: Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 70 (12): 2006.
7. Praga M, Hernández E, Montoyo C y cols.: Long-term beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with nephrotic proteinuria. *Am J Kidney Dis* 20: 240-248, 1992.
8. Stiles KP, Abbott KC, Welch PG, Yuan CM: Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor and steroid therapy on proteinuria in FSGS: a retrospective study in a single clinic. *Clin Nephrol* 56 (2): 89-95, 2001.
9. Usta M, Ersoy A, Dilek K, Ozdemir B, Yavuz M, Gullulu M, Yurtkuran M: Efficacy of losartan in patients with primary focal segmental glomerulosclerosis resistant to immunosuppressive treatment. *J Intern Med* 253 (3): 329-334, 2003 Mar.
10. Stirling CM, Mathieson P, Boulton-Jones JM, Feehally J, Jayne D, Murray HM, Adu D: Treatment and outcome of adult patients with primary focal segmental glomerulosclerosis in five UK renal units. *QJM* 98 (6): 443-449, 2005.
11. Newman WJ, Tisher CC, McCoy RC, Gunnells JC, Krueger RP, Clapp JR, Robinson RR: Focal glomerular sclerosis: contrasting clinical patterns in children and adults. *Medicine (Baltimore)* 55 (1): 67-87, 1976.
12. Beaufrils H, Alphonse JC, Guedon J, Legrain M: Focal glomerulosclerosis: natural history and treatment. A report of 70 cases. *Nephron* 21 (2): 75-85, 1978.
13. Korb SM, Schwartz MM, Lewis EJ: The prognosis of focal segmental glomerular sclerosis of adulthood. *Medicine* 65: 304-311, 1986.
14. Nagai R, Catran DC, Pei Y: Steroid therapy and prognosis of focal segmental glomerulosclerosis in the elderly. *Clin Nephrol* 42 (1): 18-21, 1994.

TRATAMIENTO DE LA GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL PRIMARIA

15. Chun MJ, Korbet S, Schwartz M, Lewis E: Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol* 15 (8): 2169-77, 2004.
16. Pei Y: Evidence suggesting under-treatment in adults with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. Regional Glomerulonephritis Registry Study. *Am J Med* 82 (5): 938-44, 1987.
17. Banfi G, Moriggi M, Sabadini E, Fellin G, D'Amico G, Ponticelli C: The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. A collaborative retrospective study. *Clin Nephrol* 36 (2): 53, 1991.
18. Rydel JJ: Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis* 25 (4): 534-42, 1995 Apr.
19. Cattran DC, Rao P: Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 32 (1): 72-9, 1998.
20. Schwartz MM, Evans J, Bain R, Korbet SM: Focal segmental glomerulosclerosis. Prognostic implications of the cellular lesion. *J Am Soc Nephrol* 10: 1900-1907, 1999.
21. Ponticelli C, Villa M, Banfi G, Cesaba B, Pozzi C, Pani A, Passerini P, Farina M, Grassi C, Baroli A: Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis? *Am J Kidney Dis* 34 (4): 618-25, 1999.
22. Alexopoulos F y cols.: Factors influencing the course and the response to treatment in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 15: 1348-1356, 2000.
23. Chun MJ, Korbet S, Schwartz M, Lewis E: Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol* 15 (8): 2169-77, 2004.
24. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC: Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol* 16 (4): 1061-8, 2005.
25. Lim VS, Sibley R, Spargo B: Adult lipoid nephrosis: clinicopathological correlations. *Ann Intern Med* 81 (3): 314-20, 1974.
26. Jenis EH, Teichman S, Briggs WA, Sandler P, Hollerman CE, Calcagno PL, Knieser MR, Jensen GE, Valeski JE: Focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Med* 57 (5): 695-705, 1974.
27. Velosa JA, Donadio JV Jr, Holley KE: Focal sclerosing glomerulonephropathy: a clinicopathologic study. *Mayo Clin Proc* 50 (3): 121-33, 1975 Mar.
28. Saint-Hillier Y, Morel-Maroger L, Woodrow D, Richet G: Focal and Segmental Hyalinosis. *Adv Nephrol* 5: 67-88, 1977.
29. Bolton WK, Atuk NO, Sturgill BC, Westervelt FB Jr: Therapy of the idiopathic nephrotic syndrome with alternate day steroids. *Am J Med* 62 (1): 60-70, 1977.
30. Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, Chantler C, Williams DG: The long-term prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 10 (6): 213-8, 1978.
31. Miyata J, Takebayashi S, Taguchi T, Naito S, Harada T: Evaluation and correlation of clinical and histological features of focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron* 44 (2): 115-20, 1986.
32. Agarwal SK, Dash SC, Tiwari SC, Bhuyan UN: Idiopathic adult focal segmental glomerulosclerosis: a clinicopathological study and response to steroid. *Nephron* 63 (2): 168-71, 1993.
33. Shiiki H, Nishino T, Uyama H, Kimura T, Nishimoto K, Iwano M, Kanauchi M, Fujii Y, Dohi K: Clinical and morphological predictors of renal outcome in adult patients with focal and segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 46 (6): 362-8, 1996.
34. Pokhariyal S, Gulati S, Prasad N, Sharma RK, Sigh U, Gupta SM, Sanjay M, Mehta B: Duration of optimal therapy for idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *J Nephrol* 16: 691-696, 2003.
35. Korbet SM: Angiotensin antagonists and steroids in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 23 (2): 219-28, 2003.
36. Duncan N, Dhaygude A, Owen J, Cairns TD, Griffith M, McLean AG, Palmer A, Taube D: Treatment of focal and segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus monotherapy. *Nephrol Dial Transplant* 19 (12): 3062-3066, 2004.
37. Walker RG, Kincaid-Smith P: The effect of treatment of corticosteroid-resistant idiopathic (primary) focal and segmental hyalinosis and sclerosis (focal glomerulosclerosis) with ciclosporin. *Nephron* 54 (2): 117-21, 1990.
38. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, Altieri P, Rivolta E, Rinaldi S, Ghio L, Lusvardi E, Gusmano R, Locatelli y cols.: A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephritic syndrome. *Kidney Int* 43 (6): 1377-84, 1993.
39. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, Maxwell DR, Kunis CL, North America Nephrotic Syndrome Study Group: a randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney International* 56 (6): 2220-2226, 1999.
40. Heering P, Braun N, Mullejans R, Ivens K, Zauner I, Funfstuck R, Keller F, Kramer BK, Schollmeyer P, Risler T, Grabensee B, German: Collaborative Glomerulonephritis Study Group: Cyclosporine A and chlorambucil in the treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *American Journal of Kidney Diseases* 43 (1): 10-18, 2004.
41. Maher ER, Sweny P, Chappel, Varghese Z, Moorhead JE: Cyclosporine in the treatment of steroid-responsive and steroid resistant nephritic syndrome in adults. *Nephrol Dial Transplant* 3: 728-732, 1988.
42. Lee HY, Kim HS, Kang CM, Kim SG, Kim MJ: The efficacy of cyclosporine A in adult nephrotic syndrome with minimal change disease and focal-segmental glomerulosclerosis: a multicenter study in Korea. *Clin Nephrol* 43 (6): 375-81, 1995.
43. Meyrier A, Noel LH, Auriche P, Callard P: Long-term renal tolerance of cyclosporine A treatment in adult idiopathic nephritic syndrome. *Kidney Int* 45 (5): 1446-1456, 1994.
44. Geary DF, Farine M, Thorner P, Baumal R: Response to cyclophosphamide in steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis: a reappraisal. *Clin Nephrol* 22 (3): 109-13, 1984.
45. Cade R, Mars D, Privette M y cols.: Effect of long term azathioprine administration in adults with minimal-change glomerulonephritis and nephrotic-syndrome resistant to corticosteroids. *Arch Intern Med* 146: 737-741, 1986.
46. 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* 17 (4): 655-62, 2002.

C. QUEREDA y cols.

47. James A, Tumlin, 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* 1: 109-116, 2006.
48. Catran DC, Wang MM, Appel G, Matalon A, Briggs W: Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 62 (6): 405-11, 2004.
49. Day CJ, Cockwell P, Lipkin GW, Savage COS, Howie AJ, Adu D: Mycophenolate mofetil in the treatment of idiopathic nephritic syndrome. *Nephrol Dial Trasplant* 17: 2011-2013, 2002.
50. Meyrier A: Nephrotic focal segmental glomerulosclerosis in 2004: an update. *Nephrol Dial Trasplant* 19: 2437-244, 2004.
51. Mulrow C, Cook D: Systematic Reviews. ACP Library. Philadelphia. USA. 1998.
52. Burgess E: Management of focal segmental glomerulosclerosis: evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl* 70: S26-32, 1999.
53. Quereda C, García López F, Álvarez-Rangel LE, Galeano C, Pascual J, Praga M. Alternativas al tratamiento con ciclofosfamida en la Nefritis Lúpica. *Neurología* 26 (Supl. 5): 43-52, 2006.