

Ciclosporina en el síndrome nefrótico idiopático del niño

J. Simón, F. Martínez, I. Zamora, C. Navarro y S. Mendizábal

Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil La Fe. Valencia.

RESUMEN

En un estudio prospectivo se ensayó la eficacia y tolerancia de la ciclosporina A (CsA) en 16 niños con síndrome nefrótico idiopático (SN), corticodependiente ($n = 8$) o corticorresistente ($n = 8$). Todos los casos habían seguido un ciclo previo de ciclofosfamida durante ocho semanas, sin que se modificara la respuesta a los corticoides. El estudio histológico previo fue de lesiones mínimas (LM) en cinco, hialinosis segmentaria focal (HSF) en ocho y proliferación mesangial difusa (PMD) en tres. La edad de los niños osciló entre dos y dieciséis años, completando todos ellos un seguimiento mínimo de doce meses (13-34 meses) a partir de su inclusión en el protocolo terapéutico. La CsA, como única droga, se administró durante seis meses a una dosis inicial de $100 \text{ mg/m}^2/\text{día}$, regulada posteriormente para obtener niveles sanguíneos residuales de 75-150 ng/ml.

Los SN corticodependientes (4 LM, 3 HSF, 1 PMD) se mantuvieron en remisión durante el tratamiento con CsA y sólo un caso tuvo una recaída aislada, que cedió con prednisona. Tras la retirada de la CsA tres se comportaron como a recaídas infrecuentes en un período de seguimiento de 6-16 meses, persistiendo la corticodependencia en los cinco restantes.

Entre los SN corticorresistentes (1 LM, 5 HSF, 2 PMD), tres casos presentaron remisión completa bajo tratamiento con CsA, persistiendo libres de proteinuria dos de ellos a los seis y doce meses de retirada la droga y con una recaída aislada corticosensible el tercero. En los cinco casos restantes el efecto de la CsA fue nulo y la corticorresistencia persistió tras su retirada.

Los efectos colaterales de la CsA fueron inexistentes o de poca intensidad y en ningún caso se constató un descenso del filtrado glomerular directamente relacionado con la droga.

Palabras clave: **Síndrome nefrótico. Ciclosporina.**

CYCLOSPORIN IN THE TREATMENT OF CHILDHOOD IDIOPATHIC NEPHROTIC SYNDROME

SUMMARY

Sixteen children (4 girls, 12 boys), 2 to 16 years old, were enrolled into a prospective clinical trial using cyclosporin A (CsA) as monotherapy during 6

Recibido: 28-X-89.
Aceptado: 8-I-90.

Correspondencia: Dr. D. J. Simón.
Sección Nefrología.
Hospital Infantil La Fe.
Avda. Campanar, 21.
46009 Valencia.

months, in order to assess the efficacy and the tolerance of the drug in the treatment of steroid-dependent and steroid-resistant Idiopathic Nephrotic Syndrome (INS). The minimum follow-up was 12 months (range 13-34) in all cases. CsA was started at 100 mg/m²/day and titrated to maintain trough blood levels of 75-150 ng/ml.

All the steroid-dependent (4 MCNS, 3 FSGS, 1 DMP) persisted in remission under CsA and only one patient had one steroid-responsive relapse. After the withdrawal of CsA, three of them became infrequent relapsers during a follow-up period of 6-16 months and the rest persisted steroid-dependent.

Among the steroid-resistant (1 MCNS, 5 FSGS, 2 DMP), three went into complete remission under CsA, persisting without proteinuria 6 and 12 months after stopping the drug in two cases and having one steroid-responsive relapse the third one. The remaining five patients failed to respond to CsA and continued to behave as steroid-resistant.

The side-effects of CsA were non-existent or of minor intensity and a decrease of the glomerular filtration rate directly related to the drug, could not be demonstrated.

Key words: **Nephrotic syndrome. Cyclosporin.**

Introducción

El síndrome nefrótico (SN) persistente en la infancia representa un importante estado debilitante del organismo que predispone a las infecciones y conlleva el riesgo de insuficiencia renal.

La gravedad de los SN *corticodependientes* reside más en las complicaciones derivadas de la terapéutica que en su, bastante excepcional, evolución a la insuficiencia renal. Cuando la remisión sólo se consigue mediante elevadas dosis de corticoides la importancia de sus efectos secundarios impone la búsqueda de otros tratamientos, en particular los inmunosupresores, tampoco exentos de riesgo. En los SN *corticorresistentes*, por el contrario, la gravedad del pronóstico está fundamentalmente ligada al riesgo de evolución hacia la insuficiencia renal que sobreviene en un tercio a la mitad de los casos¹.

En ambas situaciones, aun cuando la evolución fuera a la curación tras un período más o menos prolongado de enfermedad, ésta incurre en una época de crecimiento sobre el que tanto la corticoterapia como el síndrome nefrótico en sí influyen de forma negativa^{2, 3}. Todo ello justifica el ensayo terapéutico de nuevas drogas que permitan obtener el máximo beneficio con la mínima yatrogenia.

En diciembre de 1986 iniciamos un estudio prospectivo dirigido a ensayar la eficacia de la ciclosporina (CsA) en niños SN *corticodependiente* (CD) y *corticorresistente* (CR). Los objetivos del ensayo fueron: a) Evaluar el efecto de la ciclosporina en el curso natural de los síndromes nefróticos CD y CR. b) Evaluar si la ciclosporina es capaz de modificar la respuesta inicial a los corticoides. c) Correlacionar el efecto terapéutico de la ciclosporina con el patrón histopato-

lógico del síndrome nefrótico. d) Valorar los efectos secundarios de la droga a las dosis utilizadas.

Material y métodos

Entre diciembre 1986 y agosto 1988 se incluyeron en el estudio 16 niños, 12 varones y cuatro hembras, de 2-13 años de edad, con diagnóstico de SN idiopático corticodependiente o corticorresistente.

Criterios de inclusión

Para su inclusión en el estudio se exigieron los siguientes criterios: 1) Edad-entre dos y dieciséis años. 2) Corticodependencia o corticorresistencia, mantenidas durante un mínimo de seis meses. 3) Persistencia de la corticodependencia o corticorresistencia tras un curso de ocho semanas con ciclofosfamida. Ningún niño debía haber recibido agentes citostáticos en los dos meses previos a su inclusión en el estudio. 4) Aclaramiento de creatinina superior a 80 ml/min/1,73 m². 5) Niveles normales de SGOT y SGPT; tensión arterial inferior al percentil 97 según las tablas de André⁴. 6) Histopatología de lesiones mínimas (LM), proliferación mesangial difusa (PMD) o hialinosis segmentaria focal (HSF), en biopsia practicada durante los doce meses precedentes. 7) No haber recibido previamente CsA.

Definición de corticodependencia y corticorresistencia

Las definiciones de síndrome nefrótico, remisión y recaída, así como la dosificación y duración del tratamiento esteroideo, se establecieron de acuerdo con

Tabla I. Edad y tiempo previo de enfermedad al inicio del ensayo terapéutico con ciclosporina.

	Corticodependientes		Corticorresistentes	
	μ	Rango	μ	Rango
Edad debut SN	4,1 años	(1,9-9,0)	3,8 años	(1,3-9,7)
Edad inicio CsA	8,4 años	(4,2-13,3)	4,7 años	(2,0-10,2)
Durac. previa SN	51 meses	(21-135)	11 meses	(6-41)

el Estudio Internacional de Enfermedades del Riñón en Niños (ISKDC)⁵. Se consideró como remisión parcial la disminución significativa de la proteinuria con normalización de la albúmina sérica.

El criterio de *corticorresistencia* se estableció ante la falta de remisión tras un ciclo de tratamiento con prednisona, a 60 mg/m²/día durante cuatro semanas y 40 mg/m²/días alternos durante otras cuatro semanas. La *corticodependencia* se definió por la reaparición de proteinuria en las dos semanas siguientes a la supresión de la prednisona o al disminuirla por debajo de un nivel crítico, al menos en tres ciclos sucesivos de tratamiento.

Diseño del estudio

La duración total del estudio se planificó para doce meses. Durante los primeros seis meses todos recibieron CsA como única droga, a dosis inicial de 100 mg/m²/día, ajustada para obtener niveles sanguíneos residuales de 75-150 ng/ml. La dosificación diaria se distribuyó en dos tomas por vía oral, administradas con intervalo de doce horas.

En el grupo de SN *corticodependiente* las recaídas durante la administración de CsA se trataron con prednisona, según las normas del ISKDC, sin modificar la dosis de CsA. Tras completar el sexto mes de tratamiento con CsA, en caso de recaída, se administró nuevamente prednisona reevaluando la corticodependencia. En los casos de remisión mantenida la actitud fue expectante, controlando clínicamente al paciente. En los SN *corticorresistentes*, si no se consiguió la remisión tras completar los seis meses de CsA, se administró prednisona a 60 mg/m²/día durante cuatro semanas, con el fin de detectar un posible cambio de respuesta a los corticoides.

La eficacia terapéutica de la CsA se evaluó mensualmente, determinando los niveles de albúmina sérica y cuantificando la proteinuria en orina de veinticuatro horas. Como parámetros marcadores de toxicidad se determinó mensualmente: aclaramiento de creatinina, ácido úrico, potasio, magnesio, hematócrito, hemoglobina, SGOT, SGPT, bilirrubina. Todos los pacientes fueron controlados ambulatoriamente, poniendo especial énfasis en la vigilancia de tensión

arterial, sintomatología gastrointestinal, hipertricosis e hipertrofia gingival, así como en la aparición de procesos infecciosos y/o trastornos neurológicos.

Métodos analíticos y estadísticos

Los niveles residuales de CsA en sangre total se determinaron por la técnica de anticuerpos monoclonales específicos (Cyclo-Trac, Incstar Co, Minnesota). El aclaramiento de creatinina y la cuantificación de la proteinuria se realizó en orina de veinticuatro horas.

Para el análisis estadístico de resultados se utilizó la distribución t de Student en series apareadas.

Resultados

De acuerdo con la respuesta previa a la corticoterapia, los pacientes se agruparon en corticodependientes (n = 8) y corticorresistentes (n = 8), mostrándose en la tabla I, para cada grupo, la edad al debut del SN y el período previo de enfermedad hasta su inclusión en el estudio.

En los SN *corticodependientes* el tiempo previo de enfermedad con corticodependencia mantenida osciló entre veintiuno y ciento treinta y cinco meses (μ = 51 meses). Independientemente de su histopatología (3 LM, 4 HSF, 1 PMD), todos permanecieron en remisión completa durante los seis meses de tratamiento con ciclosporina, a excepción de un paciente (caso 3) que presentó una recaída aislada. En los seis meses subsiguientes a la ciclosporina tres niños (2 LM, 1 PMD) modificaron su comportamiento, presentando recaídas aisladas en los seis, quince y dieciséis meses de seguimiento, respectivamente. Los cinco restantes (3 HSF, 2 LM) persistieron como corticodependientes a un umbral de prednisona similar al que mostraban previamente a su inclusión en el estudio (tabla II).

En los SN *corticorresistentes* el período previo de enfermedad osciló entre seis y cuarenta y un meses. Su histopatología fue: 5 HSF, 2 PMD y 1 LM. Bajo tratamiento con ciclosporina, en tres casos (HSF, PMD, LM) se obtuvo remisión completa en los tres primeros meses, persistiendo libres de proteinuria a los doce meses (caso 11) y a los seis meses (caso 15) de su retirada; el tercero (caso 16) presentó una recaída corticonsensible a los tres meses de supresión de la ciclosporina. En los cinco restantes (4 HSF, 1 PMD) no se obtuvo remisión del SN ni se modificó la respuesta a los corticoides, lográndose una remisión parcial en los casos 12 y 14. Tres de los cinco niños con respuesta parcial (caso 14) o nula (casos 9 y 10) evolucionaron a la insuficiencia renal más allá de los seis meses de suspendida la CsA.

La dosis diaria de CsA, necesaria para mantener

Tabla II. Efecto de la ciclosporina sobre la actividad del síndrome nefrótico. Parámetros basales a los seis meses de tratamiento y tras supresión de la ciclosporina

Caso n.º	Edad Años-meses	Tiempo previo enferm.	Histología	Basal			Tratamiento CsA (6 meses)			Tras supresión CsA (mínimo 6 meses)
				Prot mg/m ² /h	Alb g %	FG ml/min 1,73 m ²	Prot mg/m ² /h	Alb g %	FG ml/min 1,73 m ²	
Síndrome nefrótico corticodependiente										
1	10,9	102	HSF	85	2,5	160	—	4,2	143	CD
2	7,3	35	HSF	124	1,3	148	—	4,2	129	CD
3	6,1	21	LM	43	2,9	165	—	3,8	140	CD
4	11,7	33	LM	50	2,7	144	—	4,8	130	1 recaída/16 m
5	8,1	32	LM	86	1,7	140	—	4,8	150	CD
6	5,3	25	LM	44	2,1	150	—	3,9	160	4 recaídas/15 m
7	13,3	135	HSF	110	2,0	140	—	4,4	132	CD
8	4,2	27	PMD	82	2,1	167	—	4,5	128	1 recaída/6 m
Síndrome nefrótico corticorresistente										
9	5,0	9	HSF	60	1,3	87	33	2,0	80	CR
10	2,7	6	HSF	248	1,5	100	240	1,7	80	CR
11	6,8	41	HSF	43	2,6	165	3	3,3	165	Remisión completa/12 m
12	6,3	7	HSF	75	2,3	130	20	3,5	117	CR (remisión parcial)
13	2,5	7	PMD	220	1,2	158	139	1,2	110	CR
14	10,2	6	HSF	165	2,2	150	16	3,4	100	CR
15	2,4	7	PMD	98	1,6	140	—	4,1	103	Remisión completa/6 m
16	1,8	7	LM	110	2,8	158	—	4,4	160	1 recaída/6 m

CD: corticodependiente; CR: corticorresistente; LM: lesiones mínimas; HSF: esclerosis segmentaria focal; PMD: proliferación mesangial difusa.

niveles residuales de 75-150 ng/ml, osciló individualmente en cada paciente entre 130 y 250 mg/m² ($\mu = 180 \pm 31$), correspondientes a 5-10 mg/kg ($\mu = 6,6 \pm 1,4$). En la figura 1 se señala la dosificación media y el rango para cada caso junto a los correspondientes niveles residuales de la droga (media \pm SD). Los casos 10 y 12, señalados en la figura, seguían tratamiento anticomicial con derivados de la fenitoína.

Los posibles efectos yatrogénicos de la ciclosporina se investigaron por la determinación mensual de

Tabla III. Relación entre la respuesta a la CsA y el patrón histológico del síndrome nefrótico

	LM	HSF	PMD
Corticodependientes (n = 8)			
Remisión completa	4	3	1
Corticorresistentes (n = 8)			
Remisión completa	1	1	1
Remisión parcial		2	
Respuesta nula		2	1

los parámetros bioquímicos referidos en la tabla IV. El aclaramiento de creatinina mostró una tendencia a su disminución (140 ± 24 vs 127 ± 26 ml/min/1,73 m², $p < 0,005$, si bien manteniéndose en todos los casos por encima de 80 ml/min/1,73 m². En el seguimiento posterior a la retirada de la CsA el filtrado glomerular descendió progresivamente en tres niños (casos 9, 10, 14), todos ellos con SN corticorresistente por HSF, entrando en fase de IRT a los seis, siete y seis meses, respectivamente, de la retirada de la droga. El ácido úrico mostró un ascenso significativo ($4,3 \pm 1,3$ vs $5,2 \pm 1,4$ mg/dl, $p < 0,005$), incrementándose en siete pacientes en más de un 30 % de sus valores basales y manteniendo niveles superiores a 5 mg/dl al finalizar el sexto mes de tratamiento con CsA. En dos niños con SN corticorresistente el ácido úrico basal fue superior a 6,5 mg/dl, manteniéndose en niveles similares durante el tratamiento con CsA (fig. 2). El ascenso del potasio, en los límites de la significación estadística ($4,2 \pm 0,5$ vs $4,6 \pm 0,3$ mEq/l) alcanzó sólo transitoriamente niveles superiores a 5 mEq/l en tres pacientes. El magnesio sérico, partiendo de niveles bajos, no experimentó descenso significativo ($1,9 \pm 0,2$ vs $1,8 \pm 0,3$ mg/dl). En ningún caso se constató durante el tratamiento con CsA ni en la fase posterior modificación de los niveles de

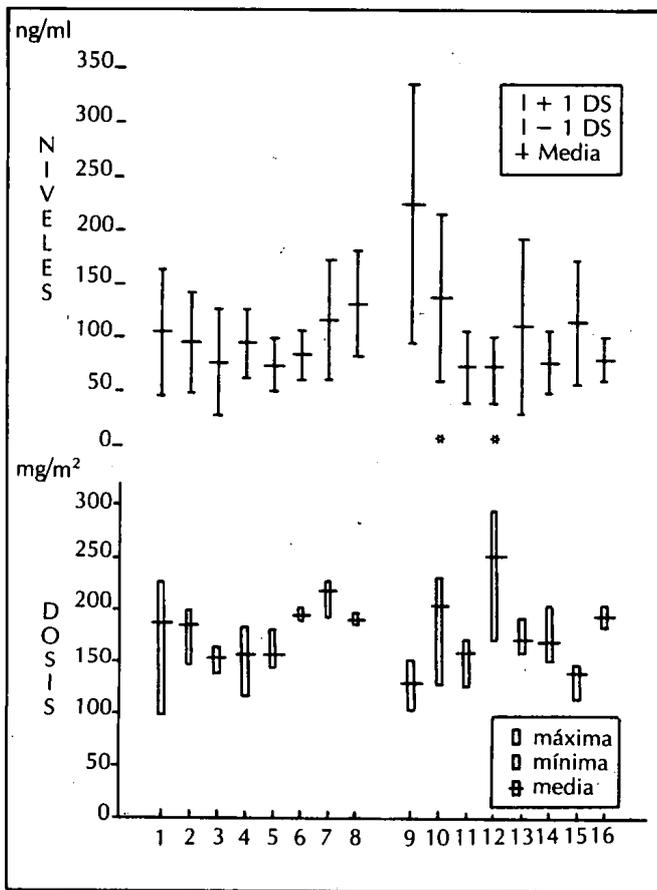


Fig. 1.—Dosis y niveles residuales de ciclosporina en sangre, individualizados en cada paciente durante los seis meses de tratamiento. Se señalan con asterisco los casos bajo tratamiento concomitante con fenitoína.

transaminasas ni de bilirrubina. Se observó un descenso significativo del hematocrito y de la hemoglobina ($12,9 \pm 1,3$ vs $12,0 \pm 1,6$ g/dl, $p < 0,1$).

En seis casos se puso en evidencia hiperticosis moderada, en cuatro tremulaciones esporádicas y en tres hipertrofia gingival, siendo todas ellas manifestaciones clínicas de carácter leve que no precisaron modificación de las dosis de CsA.

Discusión

Desde hace más de diez años existen argumentos clínicos y experimentales a favor de que el síndrome nefrótico es debido a la elaboración de una linfocina, responsable del aumento de permeabilidad glomerular a las proteínas por pérdida de cargas negativas de la membrana^{6, 7}. Este fenómeno no parece limitado al riñón, habiendo sido igualmente puesto en evidencia en hemáties y en plaquetas^{8, 9}.

La ciclosporina ejerce su actividad inmunosupresora, inhibiendo la formación de interleukina-2 y de gamma interferón por los linfocitos T activados¹⁰, lo que hace suponer que sea igualmente capaz de inter-

ferir en la producción de la linfocina responsable del síndrome nefrótico. Partiendo de estas bases teóricas, desde 1985 se ha ensayado esta droga en el tratamiento del síndrome nefrótico idiopático corticodependiente y corticorresistente en niños¹¹⁻¹⁵ y adultos¹⁵⁻¹⁸. Desafortunadamente, su efectividad no queda totalmente establecida ante la dificultad para comprobar los resultados obtenidos en los distintos ensayos terapéuticos. La heterogeneidad en los criterios de corticodependencia y corticorresistencia, la diversidad de dosis y duración del tratamiento, así como la asociación o no de prednisona, hacen difícil sacar conclusiones bien definidas y totalmente extrapolables.

Aun haciendo abstracción de las diferencias en el diseño de los protocolos, los resultados también difieren según se estudie una población infantil o adulta, lo que sería un argumento más para diferenciar el síndrome nefrótico en ambos grupos de edad^{19, 20}.

Para analizar la efectividad de la ciclosporina hemos diferenciado los pacientes *corticodependientes* de los *corticorresistentes*, basándonos en el demostrado mayor valor pronóstico, que ofrece la respuesta a la corticoterapia sobre el patrón histológico^{21, 22}.

El mantenimiento de la remisión completa en los SN *corticodependientes* bajo tratamiento con CsA pone de manifiesto la interferencia de esta droga en los procesos que inducen el aumento de permeabilidad de la membrana glomerular a las proteínas. Esta acción se muestra, sin embargo, como *suspensoria* más que *curativa* de la enfermedad, ya que tras la retirada de la CsA todos los casos recayeron en un período variable de tiempo. Los que lo hicieron de inmediato mantuvieron su *corticodependencia* sin modificar la dosis individual de prednisona necesaria para mantener la remisión; cumplidos en ellos lo doce meses del protocolo de estudio, un nuevo ciclo de tratamiento con CsA puso de manifiesto idéntica respuesta, lo que traduce su comportamiento *corticodependiente-ciclosporindependiente*. Por el contrario, los tres casos cuyo período de remisión completa se alargó durante varios meses tras la supresión de la CsA modificaron su respuesta a los corticoides comportándose como SN a recaídas infrecuentes.

La acción de la CsA en los mecanismos patogénéticos del SN se hace más evidente al valorar la remisión completa inducida en tres de los ocho niños con SN *corticorresistente* y su persistencia o evolución a la corticosensibilidad.

La respuesta del SN a la corticoterapia se confirmó previamente a su inclusión en el estudio durante un período mínimo de veintiún meses en los *corticodependientes* y de seis meses en los *corticorresistentes*, recibiendo, además de la prednisona, al menos un ciclo de ocho semanas de ciclofosfamida. Si la CsA indujo por sí misma la remisión en los SN *corticorresistentes*, modificó la respuesta a los corticoides o

Tabla IV. Parámetros bioquímicos, basales y al sexto mes de tratamiento con ciclosporina en los 16 pacientes con síndrome nefrótico.

	μ	Basal Rango	μ	Ciclosporina Rango	
Acl. creat (ml/min/1,73 m ²)	140	(87-167)	127	(80-165)	P < 0,005
Creatinina (mg/dl)	0,31	(0,2-0,4)	0,39	(0,2-0,6)	P < 0,05
Ac. úrico (mg/dl)	4,3	(2,6-7,0)	5,2	(2,9-7,2)	P < 0,005
Magnesio (mg/dl)	1,9	(1,6-2,4)	1,8	(1,1-2,6)	P NS
Potasio (mg/dl)	4,2	(3,2-5,1)	4,6	(4,0-5,3)	P < 0,05
SGOT (mU/ml)	23	(10-47)	23	(11-37)	P NS
SGPT (mU/ml)	18	(9-35)	18	(9-40)	P NS
Bilirrubina (mg/dl)	0,4	(0,1-0,8)	0,5	(0,1-0,8)	P NS
Hematócrito (%)	40	(30-40)	36	(26-45)	P < 0,01
Hemoglobina (g/dl)	12,9	(10,7-15,0)	12	(9,0-15,0)	P < 0,01

aceleró la remisión espontánea, son preguntas cuya respuesta todavía esta por discernir. En el número limitado de nuestros casos tampoco pudimos establecer una correlación con el sustrato histológico (tabla III).

Hemos utilizado la mínima dosis necesaria para mantener niveles teóricamente inmunosupresores de 75-150 ng/ml en sangre total. Con una mínima variación de las dosis hemos observado una gran dispersión en los niveles residuales de ciclosporina, especialmente en los pacientes con síndrome nefrótico persistente (fig. 1). El defecto de absorción intestinal de estos enfermos, así como las alteraciones metabólicas propias del síndrome nefrótico, pueden interferir tanto en la farmacocinética y biodisponibilidad de la ciclosporina como en la medición de sus niveles sanguíneos residuales. Por otra parte, la conocida interferencia de los derivados de la fenitoína descendiendo los niveles de ciclosporina justifican la elevada dosis que fue necesaria en los casos 10 y 12. En ningún niño observamos episodios de nefrotoxicidad aguda.

Si bien para el conjunto de pacientes existió un descenso significativo del filtrado glomerular, cabe señalar que se partió de cifras basales elevadas por acción de la corticoterapia previa²³, sin que, por otra parte, podamos descartar la responsabilidad de la ciclosporina a través de su efecto sobre las resistencias vasculares y disminución del flujo plasmático renal, no controlado en nuestra serie. En los tres casos de SN *corticorresistente* que evolucionaron a la insuficiencia renal, el progresivo descenso del filtrado glomerular se inició tras varios meses de supresión de la ciclosporina, sin que a pesar de ello podamos descartar su acción, al menos favorecedora, en la evolución a la insuficiencia renal. En este sentido, estudios biopsicos iterativos en adultos con SN a lesiones mínimas, bajo tratamiento con ciclosporina por períodos prolongados, ponen de manifiesto lesiones

histológicas de dudosa significación²⁴. La variación observada en los demás parámetros estudiados no fue significativa para el magnesio, transaminasas y bilirrubina, o lo fue en el rango normal para el potasio sérico, hematócrito y hemoglobina. El significativo incremento del ácido úrico no lo relacionamos con el descenso del filtrado glomerular, traduciendo posiblemente la acción de la ciclosporina a nivel tubular²⁵. Son de destacar los elevados niveles basales de ácido úrico en tres pacientes con SN corticorresistente, no modificados durante el tratamiento y de difícil interpretación (fig. 2).

Sin descartar la posibilidad de remisiones espontáneas del SN, aun en pacientes de larga evolución como los incluidos en nuestra serie, se hacen evidentes varios hechos: 1) Existe una respuesta a la ciclosporina, diferenciada según el comportamiento previo a la corticoterapia, siendo escasa su correlación con el sustrato histológico. 2) La ciclosporina, como única droga, fue capaz de mantener la remisión en el SN *corticodependientes*; tras su retirada, un tercio de

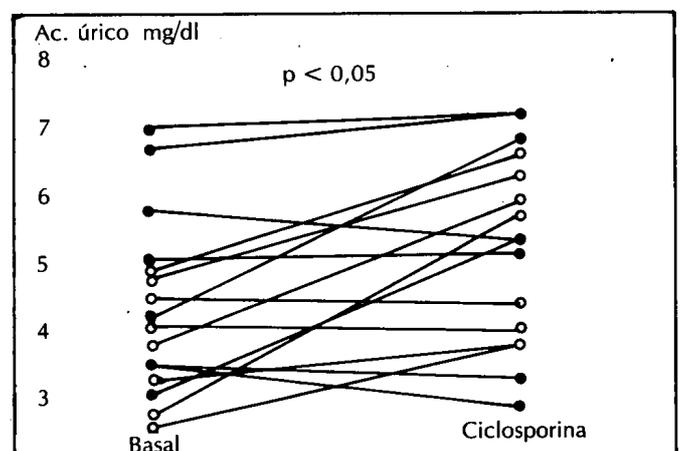


Fig. 2.—Niveles de ácido úrico basales y al sexto mes de tratamiento con ciclosporina en los SN corticodependientes (círculo vacío) y SN corticorresistente (círculo lleno).

los casos modificaron su respuesta a los corticoides, transformándose en SN a *recaidas infrecuentes*, persistiendo en los demás la *corticoddependencia/ciclosporindependencia*. 3) Un tercio de los SN *corticorresistentes* remitieron bajo tratamiento con ciclosporina, persistiendo libres de proteinuria tras la retirada de la droga o mostrando brotes aislados corticosensibles. 4) Con las dosis y duración del tratamiento utilizados no hemos observado efectos tóxicos importantes. 5) La disminución parcial de proteinuria, inducida por la ciclosporina en algunos pacientes, no parece detener o retrasar la evolución natural a la insuficiencia renal.

Los resultados obtenidos en este estudio no difieren en gran medida de los publicados previamente¹¹⁻¹⁵. Los distintos ensayos clínicos sobre la efectividad de la ciclosporina, aun manteniendo algunos de ellos criterios de inclusión estrictos y uniformes, acogen, sin duda, una población heterogénea. Los rasgos comunes de síndrome nefrótico bioquímico, *corticoddependencia/corticorresistencia* e incluso un mismo sustrato histológico, posiblemente no representen sino expresiones de diversas enfermedades de etiopatogenia todavía desconocida²⁶. Ello condicionaría la evolución, favorable o tórpida, de los niños con síndrome nefrótico, así como la variable eficacia de la ciclosporina. Parece evidente, no obstante, que al igual que sucede con los inmunosupresores derivados de las mostazas nitrogenadas, la ciclosporina induce el *rescate*, adicional a éstas, de un 10-20 % de los SN refractarios a la prednisona o corticoddependientes.

Los ensayos terapéuticos colaborativos en curso, sobre el estudio en muestras más amplias de población, muy posiblemente confirmarán y delimitarán la efectividad de la ciclosporina en los SN idiopáticos. Consideramos que el máximo interés de los mismos reside en delimitar la mínima dosis de ciclosporina y el mínimo tiempo de administración, necesarios para maximizar el cociente beneficio/yatrogenia, puntos todavía por definir.

Bibliografía

1. Trompeter RS, Lloyd BW, Hicks J, White RHR y Cameron JS: Long-term outcome for children with minimal-change nephrotic syndrome. *Lancet* 1:368-370, 1985.
2. Friedman M y Strang LB: Effect of long-term corticosteroids and corticotrophin on the growth of children. *Lancet* 2:568-572, 1966.
3. Lam CN y Arneil GC: Long-term dwarfing effects of corticosteroid treatment for childhood nephrosis. *Arch Dis Child* 43:589-594, 1968.
4. André JL, Deschamps JP y Gueguen R: Tension artérielle chez l'enfant et l'adolescent. *Arch Fr Pédiatr* 37:477-482, 1980.
5. International Study of Kidney Disease in Children: Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with the nephrotic syndrome. *Lancet* 2:423-427, 1974.
6. Shalhoub RJ: Pathogenesis of lipid nephrosis: A disorder of T-cell function. *Lancet* 2:556-560, 1974.
7. Mallick NP: The pathogenesis of minimal change nephropathy. *Clin Nephrol* 3:87-95, 1977.
8. Levin M, Smith C, Walter MDS, Gascoine P y Barrat TM: Steroid-responsive nephrotic syndrome: A generalized disorder of membrane negative charge. *Lancet* 2:239-242, 1985.
9. Boulton-Jones JM, McWilliams G y Chandrachud L: Variation in charge on red cells of patients with different glomerulopathies. *Lancet* 2:186-188, 1986.
10. Borel JF y Ryffel B: The mechanism of action of ciclosporin. A continuing puzzle. En Scindler R: *Ciclosporin in autoimmune disease*. Berlin, Springer-Verlag, pp. 24-32, 1985.
11. Niaudet P, Habib R, Tete MJ, Hinglais N y Broyer M: Cyclosporin in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 1:566-573, 1987.
12. Tejani A, Butt K, Trachtman H, Suthanthiran M, Rosenthal CJ y Khawar MR: Cyclosporine A induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 33:729-734, 1988.
13. Hoyer PF, Kruij F y Brodehl J: Cyclosporin in frequently relapsing minimal change nephrotic syndrome. *Lancet* 2:335, 1986.
14. Capodicasa G, De Santo NG, Nuzzi F y Giordano G: Cyclosporin A in nephrotic syndrome of childhood. A 14 month experience. *Int J Pediatr Nephrol* 7:69-72, 1986.
15. Grupo de Estudio de la Sociedad Española de Nefrología: El empleo de ciclosporina en nefropatías glomerulares. Datos de 61 enfermos incluidos en el estudio cooperativo de la Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología* 8 (suppl 1):15-23, 1988.
16. Meyrier A and Collaborative Group of the Société de Néphrologie: Cyclosporin in the treatment of nephrosis. Minimal change disease and focal-segmental glomerulosclerosis. *Am J Nephrol* 9 (suppl 1):65-71, 1989.
17. Lagrue C, Laurent J, Belghiti D y Robeva R: Cyclosporin and idiopathic nephrotic syndrome. *Lancet* 2:692-693, 1986.
18. Zietse R, Wenting CJ, Kramper P, Shalekamp Madh y Weimar W: Fractional excretion of protein: A marker of efficacy of cyclosporine A treatment in nephrotic syndrome. *Transplant Proc* 20 (suppl 4):280-284, 1988.
19. Meyrier A y Simon P: Traitement des syndromes néphrotiques corticorésistants de l'adulte: Lésions glomérulaires minimes et hyalinose segmentaire et focale. En Crosnier J, Funck-Brentano L, Bach JF y Grünfeld JP: *Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker* 1987. París, Flammarion, 121-140, 1987.
20. Cameron JS y Glassock RJ: Natural history of the Nephrotic Syndrome. En Cameron JS y Glassock RJ eds.: *The Nephrotic Syndrome*. New York, Marcel Decker, Inc, pp. 999-1033, 1988.
21. International Study of Kidney Disease in Children: The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 98:561-564, 1981.
22. Broyer M: Tratamiento del síndrome nefrótico idiopático del niño. *Nefrología* 8:197-201, 1988.
23. Baylis C y Brenner BM: Mechanism of the glucocorticoid induced increase in glomerular filtration rate. *Am J Physiol* 234:F166, 1978.
24. Clasen W, Kindler J, Mihatsch MJ y Sieberth HG: Long-term treatment of minimal-change nephrotic syndrome with cyclosporin. A control biopsy study. *Nephrol Dial Transplant* 3:733-737, 1988.
25. Hoyer PF, Lee IKJ, Oemar BS, Krohn HP, Offner G y Brodehl J: Renal handling of uric acid under cyclosporin A treatment. *Pediatr Nephrol* 2:18-21, 1988.
26. Habib R y Churg J: Minimal change disease, mesangial proliferation glomerulonephritis and focal sclerosis: individual entities or a spectrum. En Robinson RR, *Nephrology*. New York, Springer-Verlag, 634, 1984.