



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana

**"Uso de micofenolato mofetilo en niños con síndrome
nfrótico idiopático"**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Nefrología

AUTOR

Nilda Edith VILCA PÁUCAR

Lima, Perú

2009



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Vilca N. Uso de micofenolato mofetilo en niños con síndrome nefrótico idiopático [Trabajo de Investigación]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2009.

RESUMEN

El tratamiento del Síndrome Nefrótico Idiopático (SNI) se basa en la asociación de esteroides e inmunosupresores, pero en casos refractarios o recidivantes son necesarias otras alternativas.

El presente estudio se realizó en pacientes con SNI que presentaron recidiva y/o toxicidad al tratamiento con esteroides, ciclofosfamida o ciclosporina.

Objetivo.- Conocer los resultados obtenidos con el uso de micofenolato mofetilo (MMF) en términos de evolución de la proteinuria, efectos sobre la función renal, función hepática y efectos secundarios.

Métodos.- El diseño del estudio es descriptivo, serie de casos. Se estudiaron 10 sujetos, 6 mujeres y 4 hombres. La dosis de inicio de MMF fue de 550 mg/m² en promedio, se realizaron mediciones de proteinuria, depuración de creatinina, leucocitos, hemoglobina, plaquetas, creatinina, colesterol total, triglicéridos, proteínas totales, albúmina, y transaminasas oxalacética y pirúvica.

Resultados.- Los niveles de proteinuria mostraron tendencia al descenso pero no significativo (p=0.593). La creatinina se mantuvo dentro del rango normal (p=0.838) y la depuración de creatinina incrementó dentro del rango normal (p=0.046). Las transaminasas permanecieron dentro del rango normal (p=0.934, TGO y p=0.677, TGP), las proteínas totales y albúmina mostraron tendencia al incremento (p=0.043 y <0.001, respectivamente) y, el colesterol total tuvo tendencia al descenso (p=0.026). Los efectos adversos que se presentaron fueron las infecciones respiratorias y síntomas gastrointestinales.

Conclusiones.- El uso de MMF tuvo un efecto sobre la proteinuria demostrando una tendencia a la disminución en su excreción urinaria. La función renal y hepática se mantuvieron dentro del rango normal e incluso hubo mejoría. Los efectos adversos predominantes fueron infecciones respiratorias y síntomas gastrointestinales.

Palabras claves: *síndrome nefrótico idiopático, micofenolato, niños.*

INTRODUCCION

El término síndrome nefrótico (SN) es aplicable a cualquier situación con proteinuria masiva, hipoproteinemia y edema, acompañada generalmente de hiperlipemia e hipercolesterolemia (1).

La experiencia ha demostrado que la respuesta a esteroides tiene mayor peso pronóstico de la enfermedad que las características histológicas.

La recidiva de la enfermedad es un problema frecuente que ocurre hasta en 90% de los pacientes. Casi la mitad son recidivantes frecuentes. Además, algunos pacientes se hacen dependientes de esteroides (8).

Estos niños son difíciles de manejar en la práctica clínica debido a la toxicidad de esteroides, y a menudo, se usan agentes inmunosupresores por su efecto ahorrador de esteroides (8).

Existe unanimidad sobre la utilización de corticoides como fármaco de primera elección en el tratamiento del SN idiopático (SNI) en el niño, sin embargo, es controversial la actitud a seguir en el caso de SN corticorresistente (CR) o dependiente (CD) de altas dosis de esteroides.

La administración de inmunosupresores se considera tras la falta de respuesta a la corticoterapia, pero su aplicación supone una mayor vigilancia dados los riesgos que pueden aparecer y su indicación se centra en las formas CR, CD (tratamiento esteroideo muy prolongado con todos sus inconvenientes) y en aquellos en lo que exista una contraindicación para el tratamiento inicial con corticoides.

En el pasado los niños con SN dependiente de esteroides fueron tratados a largo plazo con esteroides en días alternos, ciclofosfamida, clorambucil, levamisol y azatioprina.

En los últimos años, el empleo de ciclosporina (CyA) ha supuesto un paso adelante en el tratamiento del síndrome nefrótico. Es una buena alternativa a la corticoterapia mantenida en pacientes con síndrome nefrótico corticodependiente, pero estos enfermos suelen recaer inmediatamente tras la supresión del tratamiento con ciclosporina, y puede ser de alguna utilidad en el síndrome nefrótico corticorresistente.

Recientemente el micofenolato mofetilo (MMF) emerge como una nueva opción terapéutica y los datos preliminares son alentadores, su uso en varios modelos experimentales de enfermedades glomerulares ha demostrado disminuir las lesiones renales. Estos estudios experimentales proveen un fuerte motivo para determinar si el MMF es útil o no en la prevención de la falla renal progresiva en pacientes con enfermedad glomerular (9).

Una ventaja del MMF es que provee supresión inmune sin supresión mayor de la médula ósea, es así que representa un nuevo y prometedor aporte al tratamiento de las enfermedades glomerulares inflamatorias (9, 17).

La experiencia de tratamiento con MMF en niños con SNI es muy limitada. Se ha empezado a utilizar en pacientes con SNI con recaídas múltiples (11), generalmente cuando existe toxicidad por CyA (8); en los casos de SNI corticodependiente (10, 12, 13, 18) y en los casos de SNI resistente a corticoides.

Los estudios previos han sugerido que MMF es efectivo para tratar pacientes con SNI, pero los datos acerca de la efectividad de esta droga en pacientes pediátricos son limitados. Por lo tanto, este estudio tiene el propósito de evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con MMF en niños con SNI que fallaron con otros tratamientos.

Con este fin, pensamos que el conocimiento de la situación y el análisis de la información que tiene que ver con el manejo de pacientes con Síndrome Nefrótico Idiopático con MMF ayudará a obtener una buena percepción acerca de cómo y de qué formas se puede mejorar la atención a dichos pacientes.

El objetivo general del estudio fue conocer los resultados obtenidos con el uso de MMF en niños con Síndrome Nefrótico Idiopático durante un año de tratamiento, y los objetivos específicos fueron: a) Determinar la respuesta al tratamiento en términos de remisión de la proteinuria; b) Determinar la función renal y hepática durante el período de tratamiento; y c) Determinar los efectos secundarios del tratamiento durante el período de estudio.

MARCO TEORICO

La incidencia global del SN en pediatría es de 2 a 7 / 100 000 en la población general, y la prevalencia en niños menores de 16 años de edad es de 15 / 100 000. La edad de aparición es más frecuente entre niños de 2 a 8 años, con una incidencia máxima de los 3 a los 5 años de edad, siendo poco frecuente en menores de 3 años.

En los niños aparece casi con el doble de frecuencia que en las niñas, con una incidencia familiar del 3,35%. El SN idiopático (SNI) causa 72 a 85% del total de los SN pediátricos (1).

La enfermedad por Cambios Mínimos (CM) es causal de aproximadamente 90% de los casos en menores de 7 años y más de 50% en niños mayores (2). Las otras lesiones que se presentan son la Hialinosis Glomerular Focal y Segmentaria (HGFS), que puede aparecer al comienzo del curso clínico de CM o en fases evolutivas posteriores (3); la Proliferación Mesangial; el depósito de IgM con o sin C3; la Glomerulonefritis Membranoproliferativa (GNMP) cuando esté presente un sedimento activo y la Glomerulopatía Membranosa.(GM) (2, 4, 7).

La experiencia ha demostrado que la respuesta a esteroides tiene mayor peso pronóstico de la enfermedad que las características histológicas. Así, el SN se divide en: a) SN corticosensible (CS) en el que la proteinuria resuelve rápidamente, y b) SN corticorresistente (CR), en el cual los esteroides no inducen remisión (2).

En un estudio retrospectivo realizado en Perú en 52 niños con SNI, entre los 3 meses y 14 años, se encontró que la mitad de los pacientes tratados (21 de 42) respondieron al tratamiento esteroideo, quienes en su mayor parte presentaron CM demostrado o sugerente, mientras que la mayoría de los pacientes que no respondieron se distribuyeron entre HGFS y GNMP (5).

Otro estudio retrospectivo realizado en el Hospital Cayetano Heredia en 53 casos de SNI, trató de identificar factores relacionados a recaída y mala respuesta al tratamiento. Se obtuvo respuesta a esteroides en 41 pacientes (77%). El análisis estadístico sugirió que la edad mayor de 12 años, el retardo de crecimiento, la presencia de hematuria, y una proteinuria en rango

nefrótico luego de cuatro semanas de tratamiento podrían ser factores relacionados a mala respuesta al tratamiento (6).

La recidiva de la enfermedad ocurre hasta en 90% de los pacientes. Casi la mitad son recidivantes frecuentes (definido como más de dos recidivas en 6 meses ó cuatro ó más recidivas en un año). Además, algunos pacientes se hacen dependientes de esteroides (8).

Estos niños son difíciles de manejar en la práctica clínica debido a la toxicidad de esteroides, y a menudo, se usan agentes inmunosupresores por su efecto ahorrador de esteroides (8).

Diversos estudios han demostrado que la ciclofosfamida, clorambucil, ciclosporina, y el levamisol pueden reducir el riesgo de recidiva en niños con SN corticosensible recidivante.

Así, la ciclofosfamida administrada de 8 a 12 semanas (2–3 mg/kg/día) es efectiva induciendo remisión prolongada en 22% a 69% de pacientes. El levamisol también se ha usado con este propósito pero con una tasa de éxito variable (8).

La terapia de mantenimiento con CyA es altamente efectiva en producir remisión sostenida en CS, pero la dosis y duración del tratamiento son importantes para los efectos colaterales y complicaciones. Los problemas más importantes son la nefrotoxicidad, por ejemplo una disminución en la tasa de filtración glomerular e hipertensión arterial (8).

Asiri (15) evaluó retrospectivamente las estrategias de tratamiento y resultados del SN corticosensible (CS), en una cohorte de niños (1980 al 2000). De la población de 863 niños, 509 tuvieron recidivas frecuentes o enfermedad dependiente de esteroides y 261 recibieron por lo menos un agente ahorrador de esteroides. La ciclofosfamida fue la primera elección en 178 pacientes y en 114 no fue necesario el uso posterior de un agente ahorrador. El levamisol se prescribió como primer agente ahorrador en 65 niños y logró controlar la enfermedad en 30%. La CyA fue prescrita en 61 pacientes y mantuvo la remisión en 69%. Concluyeron que la ciclofosfamida es un potente agente para inducir remisión sostenida en SN CS y levamisol y CyA emergían como agentes ahorradores atractivos. Las complicaciones y efectos colaterales del tratamiento fueron infrecuentes pero ocasionalmente fatales.

Habashy (20) realizó una revisión sistemática y meta-análisis de estudios controlados randomizados (ECR) para evaluar los beneficios y riesgos de todas las intervenciones para niños con SN resistente a esteroides. Se incluyeron nueve ECRs que tenían en total 225 niños. Encontraron que cuando CyA fue comparada con placebo o no tratamiento hubo incremento significativo del número de niños que lograron remisión completa [3 estudios, 49 niños, RR de SN persistente = 0.64 (95% de IC, 0.47-0.88).]

El MMF es un inhibidor específico de la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa, la que forma parte de la síntesis de novo de purinas (9). Actúa bloqueando la proliferación de células T y B, inhibición de la formación de anticuerpos y generación de células T citotóxicas. Además, disminuye la expresión de moléculas de adhesión en linfocitos, impidiendo su unión a las células del endotelio vascular y la proliferación de células mesangiales (10).

La experiencia de tratamiento con MMF en niños con SNI es muy limitada. Se ha empezado a utilizar en pacientes con SNI con recaídas múltiples (11), en general, cuando existe toxicidad por CyA (8) y en casos de SNI corticodependiente (10, 12, 13 y 18).

Choi (14) evaluó el uso de MMF como tratamiento empírico de glomerulopatías primarias. En su grupo de 46 pacientes con glomerulopatía primaria probada con biopsia utilizaron MMF durante tres ó más meses como tratamiento adjunto o primario, Los resultados demostraron disminución del promedio de proteína/creatinina en orina ($U_{p/c}$), sin cambios significativos del promedio de creatinina sérica. Además incrementó el promedio de albúmina sérica y el promedio de colesterol disminuyó post-tratamiento. Concluyen que la terapia empírica con MMF en la mayoría de pacientes con glomerulopatía primaria fue bien tolerada y logró la meta de retiro de esteroides, mejoría del síndrome nefrótico y, estabilización de la función renal.

Gellerman y Querfeld (8) evaluaron la función renal de niños con SNI que seguían un tratamiento de largo plazo con CyA encontrando una declinación de la tasa de filtración glomerular y el flujo plasmático renal efectivo durante el seguimiento. Investigaron el efecto del tratamiento con MMF en un piloto de 7 niños, con edad media de 12.7 años (6 con CM, 1 con

HGFS) y signos de nefrotoxicidad debido al uso prolongado de CyA; sólo un paciente mostró recidiva. Concluyeron que se pudo sustituir la CyA por MMF sin efectos secundarios importantes.

Novak (17) evaluó retrospectivamente la eficacia y seguridad del tratamiento con MMF en 21 pacientes (2 a 17 años, niños y adolescentes) con SN dependiente de esteroides. Durante un promedio de duración del tratamiento de 1.0 ± 0.5 años observó una disminución en la tasa de recidivas en aproximadamente 40% y buena tolerancia de los pacientes.

Ulinsky (19) analizó 9 niños (edad 3.3 a 15.7 años, dos niñas) con SN CD y CR quienes experimentaron un significativo descenso en la tasa de filtración glomerular medida por la depuración de inulina. Introdujo MMF progresivamente hasta una dosis de $1 \text{ g}/1.73 \text{ m}^2$ dos bid, suspendiendo luego CyA y reduciendo los esteroides orales al mínimo posible. Después de un promedio de seguimiento de 261 días no se presentaron efectos adversos. Los niños CD permanecieron en remisión sin proteinuria y los CR no mostraron cambios significativos.

Mendizábal (13) reporta su experiencia con MMF en una cohorte de 26 niños con SN corticodependiente (21) y corticorresistente (5), cuya respuesta no cambió después del tratamiento secuencial con CFM y CyA. La dosis inicial de MMF fue de $600\text{mg}/\text{m}^2/12\text{h}$, ajustada para mantener niveles de ácido micofenólico de 2.5-5 mcg/ml. De los cinco pacientes con CR sólo uno logró remisión completa y; en los pacientes con CD, el ahorro de esteroide se logró en 15, permaneciendo 9 en remisión con MMF como monoterapia (13).

Los antagonistas del receptor de Angiotensina son efectivos reduciendo la proteinuria por una acción independiente de la presión sanguínea. Como consecuencia, tales agentes retardan la disfunción renal progresiva en adultos con proteinuria crónica.

Ellis (22) evaluó prospectivamente la eficacia del Losartan para reducir la proteinuria y preservar la función renal en 52 niños menores de 18 años de edad con proteinuria crónica. Los resultados mostraron que Losartan se asocia a una marcada y sostenida reducción en la proteinuria y preservación de la tasa de filtración glomerular en niños con proteinuria crónica

Bayazit (21) reportó su experiencia clínica con MMF en niños con glomerulonefritis crónica resistente a esteroides y/o otros inmunosupresores. Analizó 10 pacientes, y utilizó MMF a dosis de 15 mg/kg en combinación con bajas dosis de esteroides e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Durante las 24 semanas de tratamiento, no hubo cambios significativos en las medias de creatinina sérica y albúmina y la proteinuria disminuyó ligeramente sin remitir en 6 de 10 pacientes.

Montane (23) presentó su experiencia preliminar del uso combinado de MMF y bloqueadores de angiotensina en el tratamiento de nueve niños y adultos jóvenes con glomeruloesclerosis focal (HGFS). Todos los pacientes fueron resistentes a esteroides y fracasaron con los regímenes de tratamiento convencionales. MMF fue administrado a una dosis de 250–500 mg/m² por día. La relación proteína/creatinina en orina (Up/c) después de 6 meses estuvo 72% debajo de la línea basal (p<0.01), y se mantuvo por un mínimo de 24 meses de observación.

Los estudios previos han sugerido que MMF es efectivo para tratar pacientes con SNI, pero los datos acerca de la efectividad de esta droga en pacientes pediátricos son limitados. Por lo tanto, este estudio tiene el propósito de evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con MMF en niños con SNI que fallaron con otros tratamientos.

DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

SÍNDROME NEFRÓTICO

Proteinuria en orina de 24 horas superior a 40 mg/m² de superficie corporal/hora más hipoproteinemia inferior a 6 g/dl e hipoalbuminemia inferior a 3 g/dl.

CORTICOTERAPIA ORAL

Prednisona a dosis de 60 mg/m²/día durante 4 semanas en el primer brote y hasta 4 días después de ceder la proteinuria en brotes sucesivos. Posteriormente, 40 mg/m²/48 horas de prednisona durante 4 semanas y descenso progresivo de la dosis, bien hasta su supresión total en un plazo

adicional aproximado de 2 meses o hasta alcanzar la dosis de mantenimiento mínima para tener al paciente libre de proteinuria.

ADMINISTRACIÓN DE CICLOFOSFAMIDA

Dosis de 2,5 mg/kg/día durante 8 semanas, vía oral y asociada con una dosis de 0,2-0,3 mg/kg de prednisona oral a días alternos.

CORTICORRESISTENCIA

Persistencia de la proteinuria tras 4 semanas de prednisona oral a 60 mg/m²/día y administración de tres pulsos intravenosos de 6-metilprednisolona a dosis de 1 g/1,73 m².

CORTICODEPENDENCIA

Reaparición de proteinuria al disminuir la dosis de prednisona oral o dentro de las primeras 4 semanas tras su supresión.

TRATAMIENTO CON CICLOSPORINA

Uso de ciclosporina A, dosis inicial de 4-5 mg/kg/día dividida en dos tomas diarias y con ajuste posterior para mantener niveles valle en sangre entre 50 y 100 ng/ml.

TRATAMIENTO CON MICOFENOLATO

Dosis de inicio de MMF de 500 mg/m² dos veces al día, con ajuste posterior de la dosis, en combinación o no con corticoides.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

- **Variable Resultado Primaria:**

- **Remisión**

- Parcial: 4 - 40 mg/m²/24h
- Completa: < 4 mg/m²/24h
- No remisión: > 40 mg/m²/24h

- **Variables Resultado Secundarias:**

Función Renal

- Creatinina sérica: rango normal de 0.3 a 1 mg / dl
- Depuración de creatinina: rango normal de 75- 125 ml/min/1,73 m²

Función hepática

- Proteínas totales: rango normal de 6 - 8 g /dl
- Albúmina: rango normal de 3.5 – 5 g /dl
- Colesterol total: valor normal < 200 mg /dl
- Triglicéridos: valor normal <= 150 mg /dl
- Transaminasa glutámica oxalacética (TGO): rango normal de 0 – 40 UI/l
- Transaminasa glutámica pirúvica (TGP): rango normal de 0 – 40 UI/l

Efectos secundarios

Hematológicos:

- leucopenia: < 5,000 /mm³, rango normal de 5,000 a 10,000 /mm³
- anemia < 11 g / dl, rango normal de 11 a 15 g /dl
- plaquetopenia. < 150,000 /mm³, rango normal de 150,000 a 400,000 /mm³

Gastrointestinales: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea.

Infecciones

- **Variables Independientes**

- Edad.
- Tiempo de enfermedad.
- Diagnóstico histológico por biopsia renal.
- Respuesta a tratamientos previos.

VARIABLE	DEFINICION	TIPO	ESCALA
EDAD	Años desde el nacimiento	Continua	De razón
TIEMPO DE ENFERMEDAD	Meses transcurridos desde el diagnóstico de SNI	Continua	De razón
DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO	Cambios mínimos Proliferación mesangial Membranoproliferativa Hialinosis focal y segmentaria Membranosa	Nominal	Nominal
RESPUESTA A TRATAMIENTO PREVIO	Corticoides Corticodependiente Corticorresistente	Dicotómica	Nominal
	Ciclofosfamida Respuesta total/parcial Resistencia	Nominal	Nominal
	Ciclosporina Respuesta total/parcial Resistencia Toxicidad	Nominal	Nominal
REMISION	Proteinuria de 24 horas	Continua	De Razón
FUNCION RENAL	Depuración de creatinina	Continua	De Razón
	Creatinina sérica	Continua	De Razón
FUNCION HEPATICA	Proteínas totales	Continua	De Razón
	Albúmina	Continua	De Razón
	Colesterol total	Continua	De Razón
	Triglicéridos	Continua	De Razón
	TGO	Continua	De Razón
	TGP	Continua	De Razón
EFECTOS SECUNDARIOS	Leucocitos	Continua	De Razón
	Hemoglobina	Continua	De Razón
	Plaquetas	Continua	De Razón
	Gastrointestinales	Nominal	Nominal
	Infecciones	Nominal	Nominal

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, de serie de casos, en la Unidad de Nefrología Pediátrica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins de EsSalud.

Los pacientes estudiados fueron aquellos con diagnóstico de síndrome nefrótico idiopático que recibieron tratamiento con MMF durante un año, cuya edad oscilaba entre 3 a 16 años, con antecedente de recidiva y/o toxicidad al tratamiento con esteroides, ciclofosfamida o ciclosporina; y se excluyeron aquellos que tenían información incompleta.

Se utilizó una ficha de recolección de datos para cada uno de los expedientes clínicos. Los datos clínicos recopilados fueron: edad, fecha de diagnóstico de SNI, resultado de biopsias renales realizadas (diagnóstico histológico), tratamientos previos, motivo y fecha de inicio de MMF, somatometría, presión arterial, presencia de edemas, efectos adversos gastrointestinales y complicaciones infecciosas.

Asimismo se registraron los resultados de los siguientes análisis de laboratorio; recuento de leucocitos, hemoglobina, plaquetas, creatinina, colesterol total, triglicéridos, proteínas totales, albúmina, globulina, transaminasa glutámica oxalacética (TGO), transaminasa glutámica pirúvica (TGP), depuración de creatinina y proteinuria en orina de 24 horas.

Finalmente, se registró las dosis de los fármacos: micofenolato, esteroides, y bloqueadores de angiotensina.

Los resultados fueron analizados para determinar el efecto del micofenolato mofetilo sobre la proteinuria, sobre la función renal y hepática y los efectos secundarios al tratamiento mediante un análisis descriptivo de las variables continuas, proporcionando la media (promedios) y desviación estándar, y en el caso de las variables discretas se presenta su distribución en frecuencias absolutas y porcentajes.

Para ver la tendencia de evolución de las variables medidas se realizó el análisis ANOVA de un factor para mediciones repetidas, en el cual un resultado de p menor de 0.05 significa que los promedios de la variable en los tiempos (meses) medidos no son iguales.

RESULTADOS

El estudio incluyó 10 pacientes, 6 mujeres y 4 hombres. El total de pacientes fueron tratados previamente con esteroides, 6 corticorresistentes, 2 corticodependientes, y 2 recidivantes. La ciclofosfamida se usó en 8 pacientes, 7 de los cuales no respondieron a esta droga. La ciclosporina A se usó en 9 pacientes, 2 de los cuales no respondieron a esta droga.

El micofenolato mofetilo se inició en 10 pacientes a una dosis promedio de 550mg/m² por día dividido en dos dosis, asociado a bloqueador de angiotensina. El motivo predominante de uso de MMF fue la presencia de toxicidad a la ciclosporina A en 7 pacientes (70%), resistencia a la ciclosporina A en 2 pacientes (20%), y resistencia a esteroides y ciclofosfamida en 1 paciente (10%).

En la tabla N°1 pueden verse las características generales de la población al inicio del estudio. Los valores de las variables están expresados como promedios y desviación estándar.

Tabla N° 1.- Características Generales de los Pacientes.

Característica	Promedio	DE
Edad actual (meses)	153.2	32.0
Tiempo de enfermedad (meses)	67.6	34.4
Peso (kg)	38.9	14.1
Talla (cm)	137.6	11.7
Superficie Corporal (kg/m ²)	1.24	0.3
Proteinuria 24 horas (mg/m ² /h)	60	94.6
Depuración creatinina (ml/min/1.73m ²)	80.7	18.6
Creatinina sérica (mg/dl)	0.9	0.5
Proteínas totales (g/dl)	6.5	0.9
Albúmina (g/dl)	3.8	0.7
Colesterol total (mg/dl)	222	34.0
TGO (U/L)	29.3	7.2
TGP (U/L)	22.2	15.0
Leucocitos (por mm ³)	8270	1643.2
Hemoglobina (g/dl)	12.1	2.0
Plaquetas (por mm ³)	184100.0	35265.5
n = 10	DE = desviación estándar	

En la tabla N° 2 y el gráfico N° 1 se observa la evolución de la proteinuria desde el inicio del estudio y en los siguientes controles realizados, a los 15 días y luego mensualmente hasta los 12 meses. Los valores están expresados en promedios y desviación estándar. El gráfico ayuda a visualizar la tendencia de evolución de esta variable.

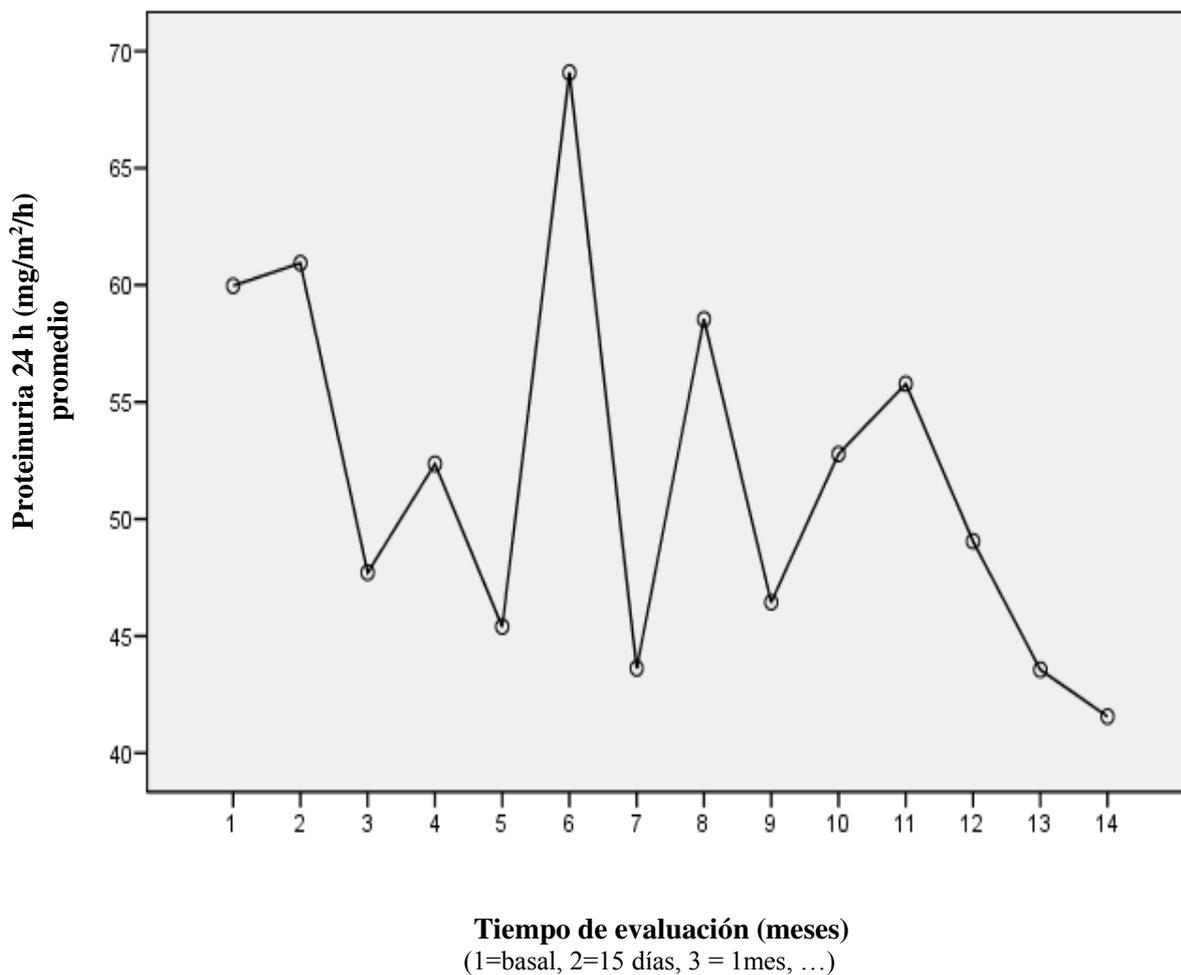
Tabla N° 2.- Evolución de la Proteinuria.

Tiempo de evaluación	PROTEINURIA (mg/m²/h)	
	promedio	DE
Basal	60.0	94.6
15 días	60.9	78.6
1 mes	47.7	59.4
2 meses	52.4	68.1
3 meses	45.4	54.7
4 meses	69.1	113.3
5 meses	43.6	51.9
6 meses	58.5	104.4
7 meses	46.4	76.3
8 meses	52.8	67.3
9 meses	55.8	83.0
10 meses	49.0	79.1
11 meses	43.6	66.1
12 meses	41.6	64.9

DE = desviación estándar.

p = 0.593, según ANOVA de mediciones repetidas.

GRAFICO N° 1: TENDENCIA DE EVOLUCION DE LA PROTEINURIA



En la tablas N° 3 y N° 4 se observa la evolución de la función renal, en términos de creatinina sérica y depuración de creatinina desde el inicio del estudio y en los siguientes controles realizados, a los 15 días y luego mensualmente hasta los 12 meses. Los valores están expresados en promedios y desviación estándar.

Tabla N° 3.- Evolución de la Función Renal: CREATININA SERICA

Tiempo de evaluación	CREATININA (mg/dl)	
	promedio	DE
Basal	0.9	0.5
15 días	0.9	0.5
1 mes	0.9	0.3
2 meses	0.8	0.3
3 meses	0.8	0.3
4 meses	0.8	0.3
5 meses	0.9	0.3
6 meses	0.9	0.3
7 meses	0.9	0.3
8 meses	0.9	0.3
9 meses	0.9	0.3
10 meses	0.9	0.3
11 meses	0.9	0.3
12 meses	0.9	0.3

p = 0.838, según ANOVA de mediciones repetidas.

Tabla N° 4.- Evolución de la Función Renal: DEPURACION DE CREATININA

Tiempo de evaluación	DEPURACION DE CREATININA (ml/min/1.73m²)	
	promedio	DE
Basal	80.7	18.6
15 días	80.2	54.2
1 mes	82.7	16.7
2 meses	82.4	14.5
3 meses	81.1	15.1
4 meses	84.6	15.4
5 meses	79.2	19.2
6 meses	85.6	19.4
7 meses	88.3	16.3
8 meses	91.9	19.8
9 meses	89.1	20.9
10 meses	85.4	13.6
11 meses	86.3	15.0
12 meses	87.2	15.4

p = 0.046, según ANOVA de mediciones repetidas.

En las tablas N°5 hasta la N°9 se observa la evolución de la función hepática, en términos de proteínas totales, albúmina sérica, colesterol sérico, transaminasa glutámica oxalacética (TGO) y pirúvica (TGP) desde el inicio del estudio y en los siguientes controles realizados, a los 15 días y luego mensualmente hasta los 12 meses. Los valores están expresados en promedios y desviación estándar.

Tabla N° 5.- Evolución de la Función Hepática: PROTEINAS TOTALES

Tiempo de evaluación	PROTEINAS TOTALES (g/dl)	
	promedio	DE
Basal	6.5	0.9
15 días	6.5	1.0
1 mes	6.5	1.0
2 meses	6.4	0.9
3 meses	6.5	0.9
4 meses	6.7	0.8
5 meses	6.7	0.8
6 meses	6.7	0.8
7 meses	6.7	0.8
8 meses	6.8	0.8
9 meses	6.8	1.0
10 meses	6.8	0.8
11 meses	6.8	0.8
12 meses	6.8	0.8

p = 0.043, según ANOVA de mediciones repetidas.

Tabla N° 6.- Evolución de la Función Hepática: ALBUMINA SERICA

Tiempo de evaluación	ALBUMINA (g/dl)	
	promedio	DE
Basal	3.8	0.7
15 días	4.0	0.6
1 mes	4.1	0.7
2 meses	4.1	0.6
3 meses	4.1	0.6
4 meses	4.1	0.6
5 meses	4.1	0.7
6 meses	4.1	0.6
7 meses	4.4	0.7
8 meses	4.4	0.6
9 meses	4.4	0.8
10 meses	4.4	0.8
11 meses	4.4	0.8
12 meses	4.4	0.8

p < 0.001, según ANOVA de mediciones repetidas.

Tabla N° 7.- Evolución de la Función Hepática: COLESTEROL TOTAL

Tiempo de evaluación	COLESTEROL TOTAL (mg/dl)	
	promedio	DE
Basal	222.0	34.0
15 días	225.6	31.1
1 mes	211.4	38.5
2 meses	212.3	38.9
3 meses	218.2	46.1
4 meses	217.3	46.3
5 meses	212.7	46.8
6 meses	205.0	51.8
7 meses	202.8	50.9
8 meses	196.0	53.8
9 meses	198.5	45.4
10 meses	197.0	47.8
11 meses	195.3	47.0
12 meses	195.0	48.5

p = 0.026, según ANOVA de mediciones repetidas.

Tabla N° 8.- Evolución de la Función Hepática: TRANSAMINASA OXALACETICA

Tiempo de evaluación	TGO (U/L)	
	promedio	DE
Basal	29.3	7.2
15 días	26.3	8.4
1 mes	29.1	5.9
2 meses	29.4	6.7
3 meses	29.7	6.3
4 meses	30.5	6.0
5 meses	30.1	6.9
6 meses	28.8	7.6
7 meses	32.2	15.6
8 meses	28.7	12.1
9 meses	28.5	5.2
10 meses	28.1	7.1
11 meses	29.4	4.3
12 meses	28.5	4.2

p = 0.934, según ANOVA de mediciones repetidas.

Tabla N° 9.- Evolución de la Función Hepática: TRANSAMINASA PIRUVICA

Tiempo de evaluación	TGP (U/L)	
	promedio	DE
Basal	22.2	15.0
15 días	21.8	9.8
1 mes	28.2	22.8
2 meses	23.2	9.5
3 meses	23.2	8.3
4 meses	23.5	8.2
5 meses	25.0	8.2
6 meses	25.0	8.4
7 meses	30.5	19.8
8 meses	27.5	16.0
9 meses	23.8	8.9
10 meses	24.2	8.3
11 meses	23.8	8.0
12 meses	23.3	8.5

p = 0.677, según ANOVA de mediciones repetidas.

Tabla N° 10.- Efectos adversos del tratamiento

Efecto adverso	Frecuencia	%
Gastrointestinales		
Náuseas	2	20%
Deposiciones sueltas	1	10%
Infecciones		
Respiratorias (resfrío)	5	50%
Dérmicas (micosis)	1	10%
Hematológicas		
Anemia	0	0%
Plaquetopenia	0	0%
Leucopenia	0	0%

n = 10

DISCUSIÓN

Las enfermedades glomerulares primarias son la principal causa de enfermedad renal terminal en jóvenes. Los primeros reportes clínicos que sugieren que el MMF podría ser efectivo en glomerulonefritis primarias fueron realizados a finales de los 1990s.

Este estudio evalúa la eficacia y seguridad del MMF en pacientes pediátricos con síndrome nefrótico idiopático en quienes la enfermedad no pudo ser controlada por los tratamientos previos que incluyeron corticoides, ciclofosfamida y ciclosporina A. El estudio se limitó a 12 meses para determinar los resultados a corto plazo en este grupo de pacientes.

No hay consenso en la dosis de MMF indicada para el tratamiento del SNI resistente, pero en la mayoría de estudios describen dosis entre 250 y 600 mg/m²/12h, teniendo en cuenta la dosis utilizada en los pacientes con trasplante renal.

La tabla N°1 resume las características basales de los 10 pacientes incluidos en el estudio. El promedio de edad de los pacientes fue de 153.2 meses (12.7 años), con un tiempo de enfermedad de 67.6 meses (5.6 años), la proteinuria en orina de 24 horas se encontraba en rango nefrótico, la función renal estaba dentro del rango normal y la función hepática en rango normal exceptuando el promedio del nivel de colesterol que estaba incrementado.

La tabla N° 2 y gráfico N° 1 muestran la evolución de la proteinuria en los doce meses de tratamiento, donde se observa una tendencia al descenso de la proteinuria pero no significativa (p=0.593).

La tabla N° 3 muestra que la función renal evaluada en términos de la creatinina se mantiene en el rango normal (p=0.838). Pero cuando se evalúa la depuración de creatinina se encuentra una tendencia a su incremento dentro del rango normal (p=0.046).

La función hepática (tablas N° 5 a 9) evaluada mediante la determinación de las proteínas totales y albumina séricas muestra tendencia al incremento dentro del rango normal (p=0.043 y <0.001, respectivamente). De otro lado, el colesterol total muestra tendencia a la disminución en

el periodo evaluado ($p=0.026$). Finalmente, las transaminasas oxalacética y pirúvica se mantienen dentro del rango normal ($p=0.934$ y $p=0.677$, respectivamente).

Los efectos secundarios del tratamiento en nuestros pacientes fueron mínimos y no hubo necesidad de suspender o disminuir la dosis de MMF para su control.

Con los anteriores resultados pensamos que en los pacientes con SNI que fueron tratados inexitosamente con diferentes inmunosupresores o presentaron toxicidad con el uso de estas drogas se puede intentar el tratamiento con MMF, evaluando la respuesta mensual, teniendo en cuenta para ello la exploración clínica, el control de la proteinuria, de la albuminemia, de la hiperlipidemia, de la transaminasemia y de la función renal, vigilando al mismo tiempo la aparición de posibles efectos adversos, para poder determinar en forma adecuada su eficacia y seguridad. Posiblemente doce meses no son suficientes como tratamiento completo para la remisión del síndrome nefrótico, por lo que éste se podrá definir más claramente con base en futuras investigaciones.

CONCLUSIONES

1. El uso de MMF tuvo un efecto sobre la proteinuria demostrando una tendencia a la disminución en su excreción urinaria.
2. La función renal se evaluó a través de la creatinina sérica que se mantuvo dentro del rango normal y mediante la depuración de creatinina que incrementó dentro del rango normal.
3. La función hepática se evaluó mediante las transaminasas oxalacética y pirúvica que permanecieron dentro del rango normal, mediante las proteínas totales y albúmina que tuvieron tendencia al incremento y mediante el nivel de colesterol total que tuvo tendencia al descenso.
4. Los efectos adversos que predominaron durante el tratamiento fueron las infecciones respiratorias y síntomas gastrointestinales.

RECOMENDACIONES

1. Nuestros resultados apoyan el uso de micofenolato mofetilo en el tratamiento de niños con síndrome nefrótico resistente, recidivante o dependiente a esteroides cuando otros tratamientos convencionales han fallado y/o inducen toxicidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Callís, L. Síndrome nefrótico idiopático. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. Asociación Española de Pediatría. Última revisión enero 2002.
2. Niaudet, Patrick MD. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. UptoDate version online 14.3, 2007. Editor of Pediatric Nephrology. Professor of Pediatrics Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France.
3. Govantes, Juan et al. Glomerulonefritis crónicas primarias. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. Asociación Española de Pediatría. Última revisión enero 2002.
4. Gordillo, G. Síndrome nefrótico. En Gordillo G. Nefrología pediátrica. Primera edición. Mosby. Madrid. 1996. Págs: 167-85.
5. Fuente Dávila, José. Síndrome nefrótico primario en niños: estudio retrospectivo en el Hospital de Apoyo Cayetano Heredia 1974-1989. Tesis (Bach. en Med.). Lima; s.n; 1989. 57 h.
6. Alcarraz Alcarraz, Brisa. Factores relacionados a recaída y mala respuesta al tratamiento en niños con diagnóstico de síndrome nefrótico. Tesis (Br. en Med.). Lima; s.n; 2003. 39 h.
7. Obando León, Jorge Valdelomar. Glomerulonefritis membranoproliferativa idiopática: estudio retrospectivo de 17 casos atendidos entre 1983 y 1992 en el INSN. Tesis (Bach. en Med.). Lima; s.n; 1992. 41 h.
8. Gellermann, Jutta. Frequently relapsing nephrotic syndrome: treatment with mycophenolate mofetil. *Pediatric Nephrology* (2004) 19:101–104
9. Badid, Cherif. Mycophenolate mofetil: Implications for the for the treatment of glomerular disease. *Nephrology Dialysis & Transplantation* (2001) 16: 1752-1756
10. Noroña B, Valentín M, Gutiérrez E, Praga M. Tratamiento del síndrome nefrótico córtico-dependiente por lesiones mínimas con micofenolato mofetil. *Nefrología* 2004; 24:79-82.
11. Day CJ, Cockwell P, Lipkin GW, Savage CO, Howie AJ, Adu D. Mycophenolate mofetil in the treatment of resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:2011-2013.

12. Bagga A, Hari P, Moudgil A, Jordan SC. Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:1114-20.
13. Mendizabal S et al. Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependent / resistant nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology* (2005) 20; 914-919
14. Choi et al: Treatment of minimal change, FSGS and membranous nephropathy. *Kidney International* 2002 March; 61(3): 1098- 1114
15. Asiri, S et al. The use of steroid sparing agentes in steroid sensitive nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology* (2003) 18; 919-924.
16. Santos et al. Tratamiento Prolongado con ciclosporina en el síndrome nefrótico del niño. *Nefrología* (1996) 5; 411-416.
17. Coppo, Rossana. New perspectives in treatment of glomerulonephritis. *Pediatric Nephrology* (2004) 19; 256-265.
18. Chandra, Manju. Remisison of relapsing childhood nephrotic síndrome with mycophenolate mofetil. *Pediatric Nephrology* (2000) 14; 224-226.
19. Ulinski, Tim et al. Switch from cyclosporine A to mycophenolate mofetil in nephrotic children. *Pediatric Nephrology* (2005) 20; 482-485.
20. Habashy, Doaa et al. Interventions for steroid-resistant nephrotic syndrome: a systematic review. *Pediatric Nephrology* (2003) 18; 906-912
21. Bayazit, Ak et al. Mycophenolate mofetil in children with multidrug resistant nephrotic syndrome. *Clinical Nephrology* 2004 Jan; 61(1):25-9.
22. Ellis Demetrius, MD et al. Long-term antiproteinuric and renoprotective efficacy and safety of losartan in children with proteinuria. *Journal Pediatric* 2003; 143:89-97.
23. Montane, Brenda. Novel therapy of focal glomerulosclerosis with mycophenolate and angiotensin blockade. *Pediatric Nephrology* (2003) 18:772–777.
24. García Fuentes, Miguel. Evaluación básica de la función renal en pediatría. *Protocolos de Nefrología. Asociación Española de Pediatría.*

ANEXOS

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Nro:

Nombre:

Nro seguro:

F.Nacimiento:

Fecha inicio enfermedad:

Fecha inicio MMF:

Diagnóstico histológico: CM

PM

MP

HFS

Membranosa

Biopsias:

Tratamientos previos y Respuesta(parcial-total-resistente):

CORTICOIDES

CFM

CsA

Condicion en respuesta a corticoides:

CORTICOSENSIBLE

Dependiente

Recidivante

CORTICORRESISTENTE

Motivo de inclusión en protocolo:

	INICIO TTO	15D	30D	2M	3M	4M	5M	6M	7M	8M	9M	10M	11M	12M
Fecha														
Peso kg														
Talla cm														
SC m ²														
PA mmHg														
Edema														
PO24(mg,m ²)														
DCC														
Cr														
Leucocitos														
Hb														
Plaquetas														
TGO														
TGP														
Ptotales														
Albumina														
Colesterol														
Trigliceridos														
Prednisona mg														
MMF mg														
IECA mg														
ARA II mg														
Efectos adv														
Nauseas/Vóm														
Dolor abd/Diarrea														
Leucopenia/anemia														
Complicaciones														
Infecciones														