

EFICACIA DEL MICOFENOLATO MOFETIL EN EL SÍNDROME NEFRÓTICO IDIOPÁTICO CORTICORESISTENTE O CORTICODEPENDIENTE EN MENORES DE 18 AÑOS, BARRANQUILLA 2006 - 2008.

1. Ariel Polo Castillo. MD Pediatra Nefrólogo. 2. Roberto Vilorio. MD Pediatra. 3. Gloria Salgado. MD Residente 3 año pediatría. 4. Juan Camilo Castillo. Medico y cirujano, Investigador Medico.

RESUMEN

INTRODUCCION: Las recaídas frecuentes y la dependencia a esteroides e inmunosupresores obligan al uso recurrente y/o por tiempo prolongado de estos fármacos, con los que se han descrito efectos adversos incluida la nefrotoxicidad, y respuesta variable del síndrome nefrótico idiopático. En un intento por disminuir los efectos adversos del uso prolongado y de las grandes dosis de esteroides en el tratamiento del síndrome nefrótico idiopático corticodependiente o corticoresistente, justifica el uso de inmunosupresores, con los que también se producen efectos adversos y respuestas variables. Por tal razón se realiza un ensayo clínico controlado, multicentrico, donde se valora la eficacia del Micofenolato Mofetil, en pacientes con diagnostico de síndrome nefrótico idiopático corticodependiente o corticoresistente.

OBJETIVO: Evaluar la eficacia del micofenolato mofetil, en la terapéutica del síndrome nefrótico idiopático corticoresistente y/o corticodependiente en pacientes menores de 18 años, Barranquilla, años 2006, 2007 y primer semestre de 2008.

MATERIAL Y METODOS: Ensayo clínico controlado, multicéntrico: Ya que esta diseñado para valorar parámetros evolutivos, en pacientes con síndrome nefrótico idiopático corticoresistente y/o corticodependiente bajo esquema terapéutico a base micofenolato mofetil, en las instituciones Hospital Pediátrico de Barranquilla, Clínica Reina Catalina y Cirujanos pediatras y asociados. Total 11 pacientes.

RESULTADOS: Evaluando la remisión de los pacientes en el primer control, se establece que el 72.7% presentaron remisión completa, esta aumento al 100% en el control final realizado a los seis meses de iniciada la terapéutica.

CONCLUSION: la terapia con micofenolato mofetil a dosis de 600 mg/m²/12h, es efectiva en el manejo y control de los pacientes con síndrome nefrótico idiopático, corticoresistente o corticodependiente.

SUMMARY

INTRODUCTION: The frequent relapses and the dependence to steroids and inmunosupresores force to the recurrent use and/or for lingering time of these fármacos, with those that adverse included effects have been described the nefrotoxicidad, and variable answer of the syndrome nefrótico idiopático. In an intent to diminish the adverse effects of the lingering use and of the big doses of steroids in the treatment of the syndrome nefrótico idiopático corticodependiente or corticoresistente, it justifies the inmunosupresores use, with those that adverse effects and variable answers also take place. For such a reason he/she is carried out a clinical controlled test, multicentrico, where the effectiveness of Micofenolato Mofetil is valued, in patient with I diagnose of syndrome nefrótico idiopático corticodependiente or corticoresistente.

OBJECTIVE: To evaluates you the effectiveness of the micofenolato mofetil, in the therapy of the syndrome nefrótico idiopático corticoresistente and / or corticodependiente in patient smaller than 18 years, Barranquilla, years 2006, 2007 and first semester of 2008.

MATERIAL AND METHODS: I rehearse clinical controlled, multicéntrico: Since this designed to value evolutionary parameters, in patient with syndrome nefrótico idiopático corticoresistente and/or corticodependiente therapeutic low outline to base micofenolato mofetil, in the institutions Pediatric Hospital of Barranquilla, Clinic Reigns Catalina and Surgeons pediatricians and associates. Total 11 patients.

RESULTS: Evaluating the remission of the patients in the first control, he/she settles down that 72.7% presented complete remission, this increase to 100% in the final control carried out to the six months of initiate the therapy.

CONCLUSION: the therapy with micofenolato mofetil to dose of 600 mg/m²/12h, is effective in the handling and the patients' control with syndrome nefrótico idiopático, corticoresistente or corticodependiente.

INTRODUCCION

Según las estadísticas del servicio de patología de la Fundación Santa fe de Bogotá, en el 2005 se revisaron 1167 biopsias renales en menores de 18 años, reportándose 176 como síndrome nefrótico, con la glomeruloesclerosis focal y segmentaria como el hallazgo histopatológico más frecuente.

Las recaídas frecuentes y la dependencia a esteroides e inmunosupresores obligan al uso recurrente y/o por tiempo prolongado de estos fármacos, con los que se han descrito efectos adversos incluida la nefrotoxicidad, y respuesta variable del síndrome nefrótico idiopático. En un intento por disminuir los efectos adversos del uso prolongado y de las grandes dosis de esteroides en el tratamiento del síndrome nefrótico idiopático corticodependiente o corticoresistente, justifica el uso de inmunosupresores, con los que también se producen efectos adversos y respuestas variables.

El ácido micofenólico, que es la forma activa del Micofenolato Mofetil, es un inhibidor reversible, no competitivo, de la inosin monofosfato deshidrogenasa, que bloquea la producción de novo de guanosina, con lo que inhibe la proliferación de linfocitos B y T y la generación de células T citotóxicas.

En series recientes de pacientes con síndrome nefrótico idiopático corticoresistente o corticodependiente tratados con Micofenolato Mofetil se ha observado reducción de la proteinuria y estabilización de la función renal, hechos asociados a un mejor control de las alteraciones clínicas presentes en el síndrome nefrótico. Estos reportes sin embargo están limitados en su mayoría a poblaciones de adultos o series pequeñas de la población pediátrica, lo que motivo a evaluarlo en una serie de pacientes menores de 18 años.

Por tal razón se realiza un ensayo clínico controlado, multicéntrico, donde se valora la eficacia del Micofenolato Mofetil, en pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico idiopático corticodependiente o corticoresistente.

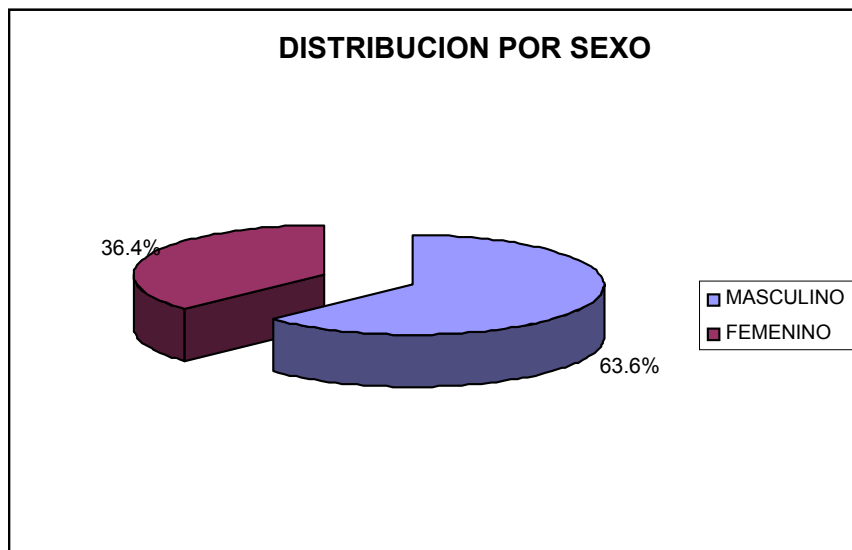
MATERIALES Y METODOS

Ensayo clínico controlado, multicéntrico: Ya que esta diseñado para valorar parámetros evolutivos, en pacientes con síndrome nefrótico idiopático corticoresistente y/o corticodependiente bajo esquema terapéutico a base micofenolato mofetil, en las

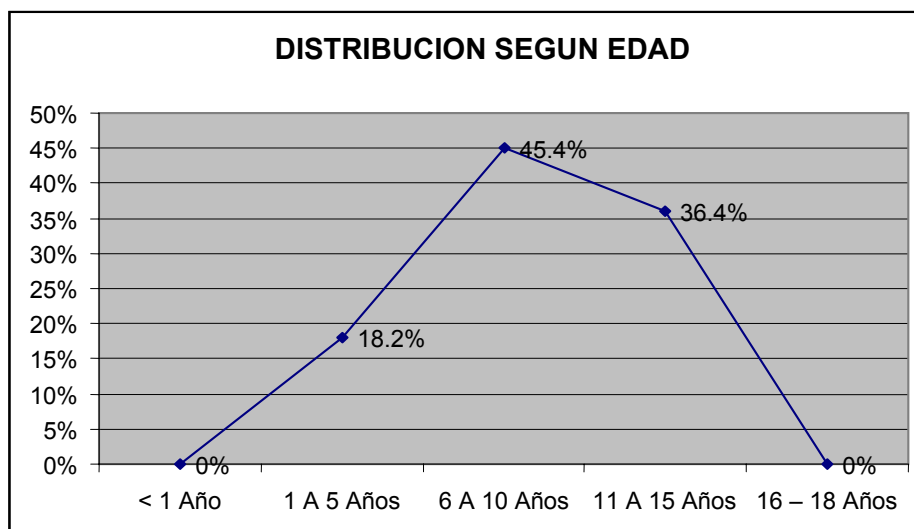
instituciones Hospital Pediátrico de Barranquilla, Clínica Reina Catalina y Cirujanos pediatras y asociados. Total 11 pacientes.

Se seleccionaron los pacientes en consulta medica con Nefrología (Dr. Ariel Polo), que presentaron síndrome nefrótico idiopático corticoresistente y/o corticodependiente; se presenta la información necesaria sobre la investigación a la persona responsable del menor, y se autoriza mediante un consentimiento informado. Se realizaron laboratorios previos al inicio de micofenolato mofetil; y se realizaron seguimiento clínico y de laboratorio a los 3 meses y 6 meses. La información se registro en un formulario de recolección de la información, previamente diseñado. Los datos son procesados en Epi-Info 3.4.3 de Noviembre de 2007, teniendo en cuenta los indicadores estadísticos y epidemiológicos.

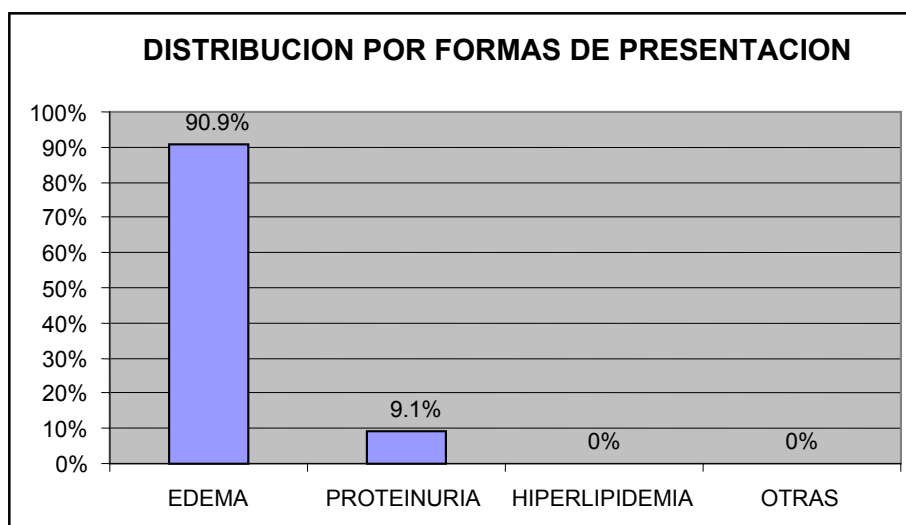
RESULTADOS



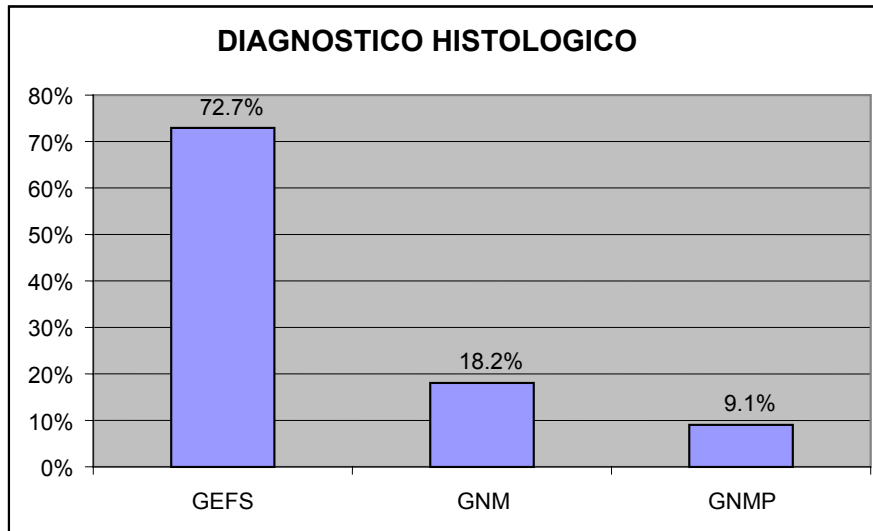
La distribución de frecuencia de la variable sexo, en los pacientes con diagnostico de síndrome nefrótico corticoresistente o corticodependiente: sexo masculino 63.6% (n=7), sexo femenino 36.4% (n=4).



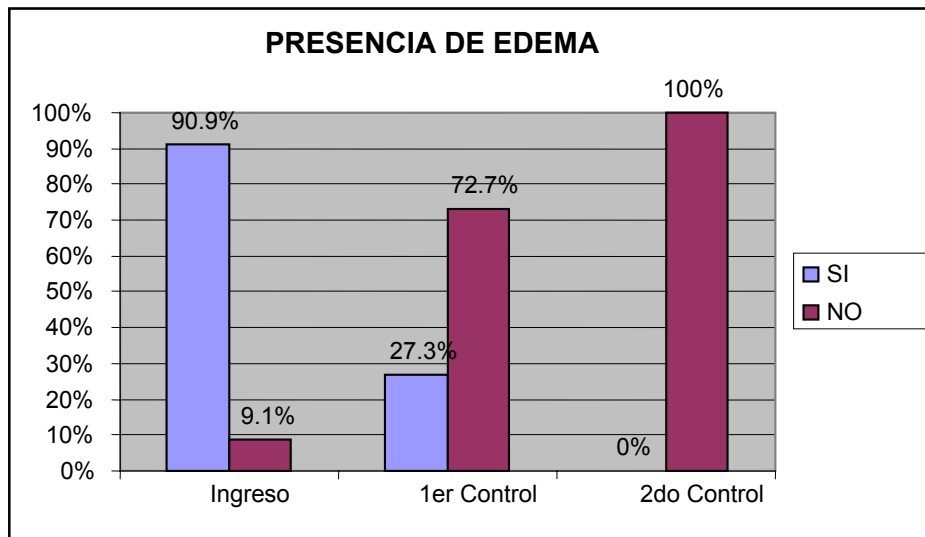
La distribución de la variable edad, presento la siguiente frecuencia: no se presentaron casos en menores de 1 año, de 1 a 5 años 18.2% (n=2), de 6 a 10 años 45.4% (n=5), de 11 a 15 años 36.4% (n=4), de 16 a 18 años no se reportaron casos. Media = 9.6 ± 3.7 años.



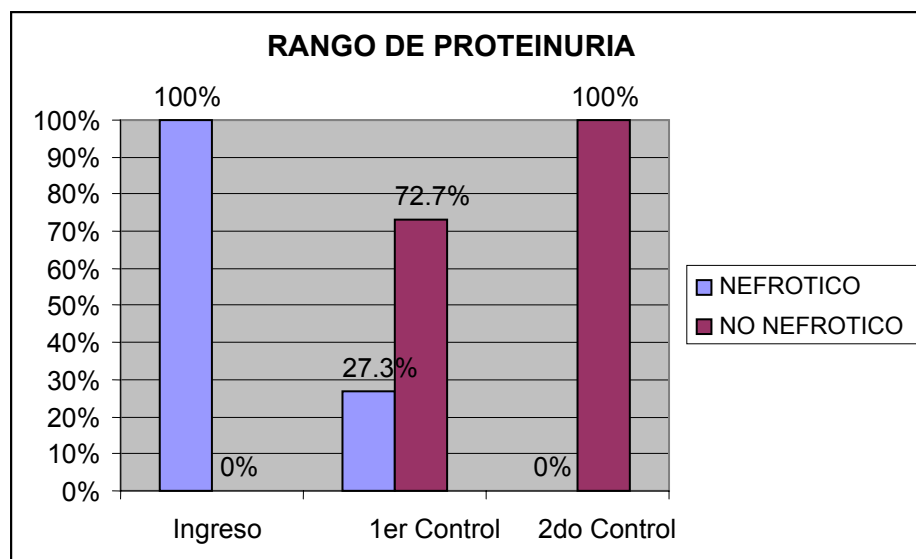
El 90.9% (n=10) de la muestra, la forma de presentación del síndrome nefrótico fue el edema, el 9.1% (n=1) se presento como proteinuria.



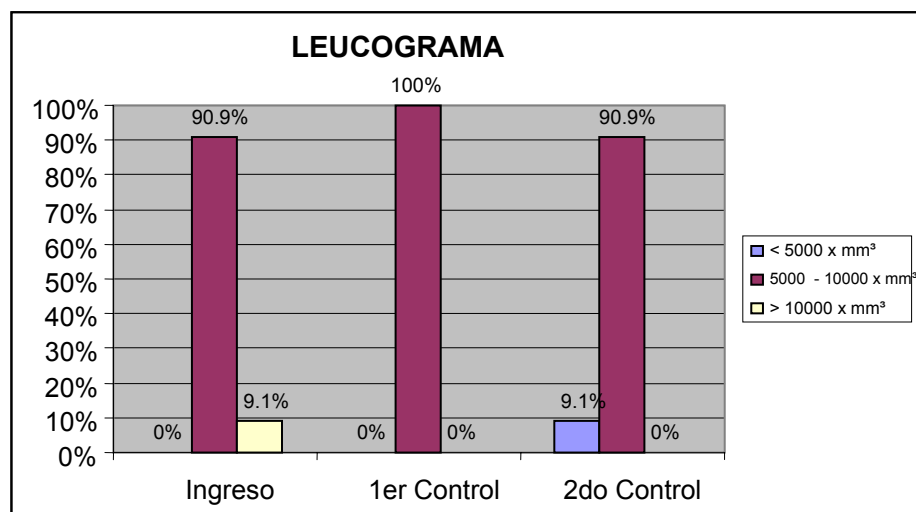
La distribución del diagnostico histológico, presento que el 72.7% (n=8) reporto glomérulo esclerosis focal y segmentaria, el 18.2% (n=2) glomerulonefritis membranosa, y 9.1% (n=1) glomérulo membranoproliferativa.



Al ingreso el 90.9% (n=10) presentaron algún grado de edema, en el primer control (3 meses de iniciado el esquema de micofenolato mofetil) esta frecuencia disminuyo al 27.3% (n=3); en el ultimo control (6 meses de iniciado el esquema) esta frecuencia disminuyo al 0% (n=0). (1er Control: OR= 0.03 IC= 0.003 – 0.43 Valor de p= 0.002 2 do Control: OR= ---- IC= ---- – ----- Valor de p= 0.0000).

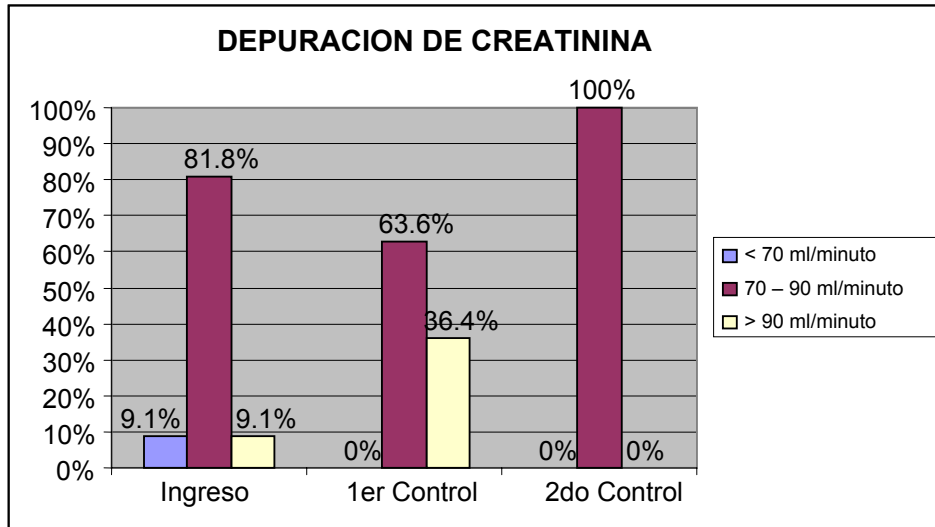


Al ingreso el 100% (n=11) presentaron rango nefrótico, en el primer control (3 meses de iniciado el esquema de micofenolato mofetil) esta frecuencia disminuyo al 27.3% (n=3) de pacientes en rango nefrótico; en el ultimo control (6 meses de iniciado el esquema) esta frecuencia disminuyo al 0% (n=0). (1er Control: OR= ---- IC= ---- – ----- Valor de p= 0.002 2 do Control: OR= ---- IC= ---- – ----- Valor de p= 0.0000).

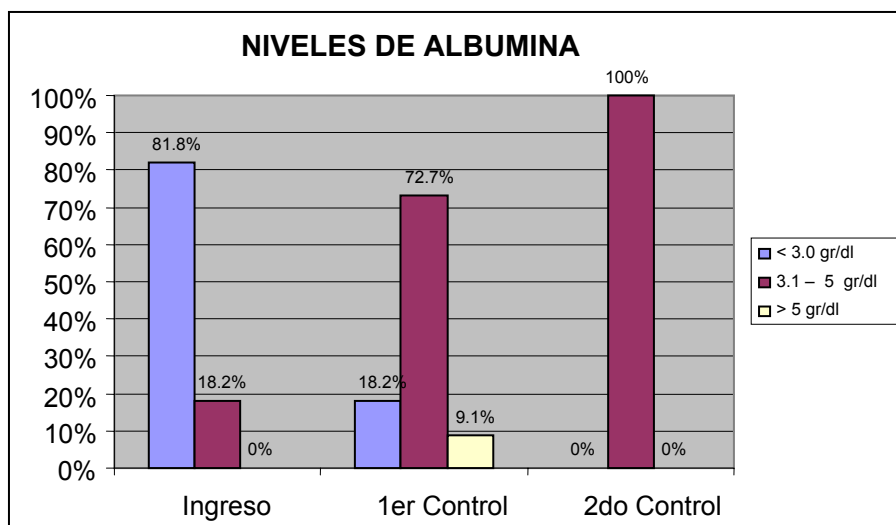


La distribución de frecuencia de la presencia del leucograma, muestra la siguiente distribución: Al ingreso el 90.9% (n=10) presentaron niveles entre 5000 a 10000 leucocitos x mm³, el 9.1% (n=1) niveles superiores a 10000 leucocitos x mm³. En el primer control el 100% (n=11) presentaron niveles entre 5000 a 10000 leucocitos x mm³. En el segundo control el 90.9% (n=10) presentaron niveles entre 5000 a 10000 leucocitos

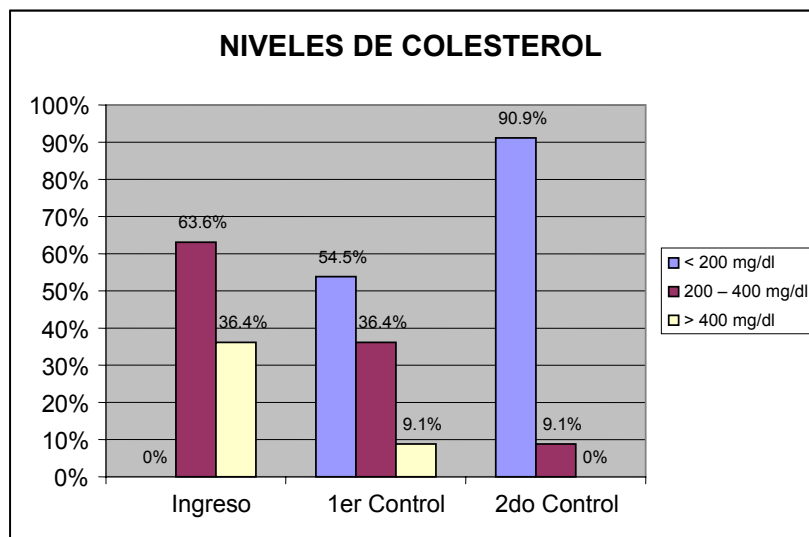
x mm³, el 9.1% (n=1) niveles inferiores a 5000 leucocitos x mm³. (Ingreso: Media= 7154 ± 1703; 1er Control: Media= 6136 ± 452.2; 2do Control: Media= 6050 ± 1012).



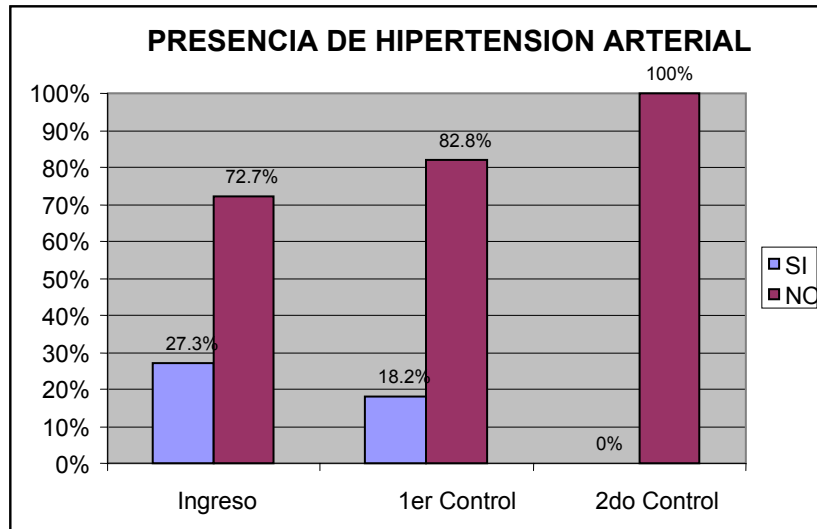
La distribución de frecuencia de los valores de depuración de creatinina, muestra la siguiente distribución: Al ingreso el 81.8% (n=9) presentaron niveles entre 70 a 90 x ml/minuto, < 70 ml/minuto 9.1% (n=1), mas de 90 ml/minuto 9.1% (n=1). En el primer control el 63.6% (n=7) presentaron niveles entre 70 a 90 x ml/minuto, mas de 90 ml/minuto 36.4% (n=4), no se reportaron niveles menores a 70 ml/minuto. En el segundo control el 100% (n=11) presentaron niveles entre 70 a 90 x ml/minuto. (Ingreso: Media= 83.1 ± 8.9; 1er Control: Media= 88.9 ± 7.48; 2do Control: Media= 82.7 ± 4.05).



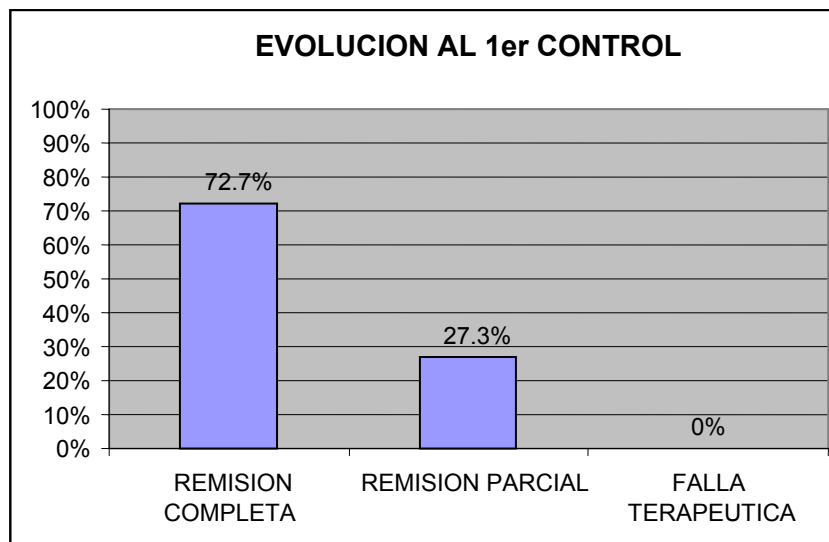
La distribución de frecuencia de los valores de albúmina, muestra la siguiente distribución: Al ingreso el 81.8% (n=9) presentaron niveles < 3 gr/dl, el 18.2% (n=2) niveles entre 3.1 a 5 gr/dl. En el primer control el 72.7% (n=8) presentaron niveles entre 3.1 a 5 gr/dl, < 3 gr/dl 18.2% (n=2), el 9.1% (n=1) presentaron niveles superiores a 5 gr/dl. En el segundo control el 100% (n=11) presentaron niveles entre 3.1 a 5 gr/dl. (Ingreso: Media= 2.1 ± 0.6; 1er Control: Media= 3.6 ± 0.8; 2do Control: Media= 3.9 ± 0.2).



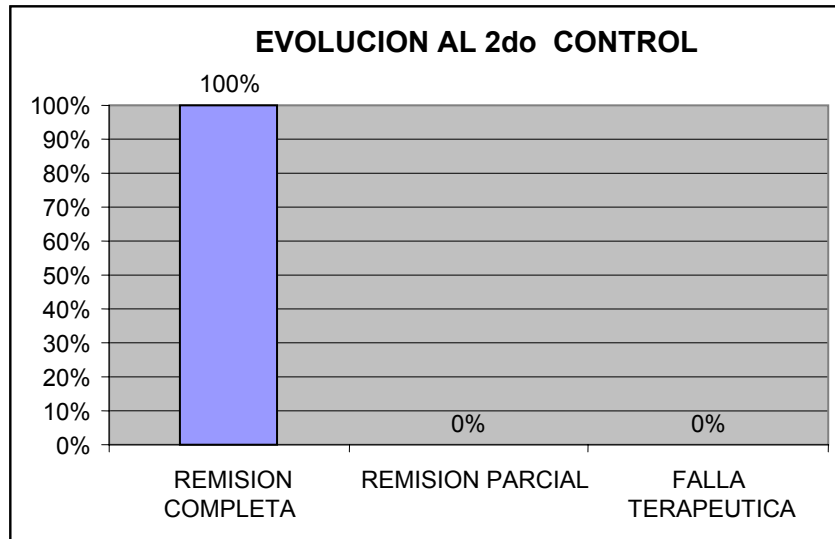
La distribución de frecuencia de los valores de colesterol total, muestra la siguiente distribución: Al ingreso el 63.6% (n=7) presentaron niveles entre 200 y 400 mg/dl, el 36.4% (n=4) reportaron niveles superiores a 400 mg/dl; no se reportaron niveles menores a 200 mg/dl. En el primer control el 54.5% (n=6) presentaron niveles menores a 200 mg/dl, el 36.4% (n=4) reportaron niveles entre 200 y 400 mg/dl, el 9.1% (n=1) presentaron niveles superiores 400 mg/dl. En el segundo control el 90.9% (n=10) presentaron niveles entre menores a 200 mg/dl, el 9.1% (n=1) restante presento niveles entre 200 y 400 mg/dl. (Ingreso: Media= 350 ± 82; 1er Control: Media= 219 ± 87; 2do Control: Media= 152 ± 31.5).



Al ingreso el 27.3% (n=3) presentaron hipertensión arterial asociada, esta frecuencia disminuyó en el primer control al 18.2% (n=2), mientras que para el último control la frecuencia de la hipertensión arterial cayó al 0%.



La distribución de la evolución del síndrome nefrótico corticorresistente o corticodependiente, en esquema terapéutico con micofenolato mofetil, en el primer control (1er mes de tratamiento), presentó remisión completa en el 72.7% (n=8), remisión parcial en el 27.3% (n=3). No se presentaron casos de falla terapéutica.



En el segundo control (6 meses de tratamiento), se presentó remisión completa en el 100% (n=11).

DISCUSION Y CONCLUSIONES

El síndrome nefrótico corticorresistente o corticodependiente, ocupa un papel fundamental en la investigación científica actual, debido a que el porcentaje de estos pacientes está estimado entre el 7 y 18%, en nuestra serie el sexo mayormente involucrado fue el masculino con un 63.6%, igualmente el intervalo etáreo más afectado, está entre los 6 a 10 años con un 45.4%, la forma de presentación clínica fue el edema en el 90.1% de los casos. En cuanto al diagnóstico histológico la mayoría 72.7% reportaron glomérulo esclerosis focal y segmentaria. Al ingreso el 90.1% presentaron algún grado de edema, este se redujo al 27.3% en el primer control y cayó al 0% en el último control.

El 100% de la muestra mostró proteinuria en rangos nefróticos al ingreso al estudio, esta disminuyó radicalmente al 27.3% (valor de $p=0.002$) en el primer control y al 0% en el último control (valor de $p=0.0000$).

El recuento de leucocitos no presentó mayor variación en cada uno de los controles, con un media al ingreso de 7154 ± 1703 x mm^3 , 1er control 6136 ± 452.2 x mm^3 , y control final de 6050 ± 1012 x mm^3 . De la misma manera ocurre con la depuración de creatinina, que reportó niveles entre 70 a 90 ml/minuto en el 81.8% (media = 83.1 ± 8.9) al ingreso, pasó a un 63.6% (media = 88.9 ± 7.48) en el primer control y se estabilizó en el control final (media = 82.7 ± 4.05) ubicándose en este intervalo el 100% de la muestra.

El 81.8% de la muestra presento niveles de albúmina, al ingreso al estudio, inferiores a 3 gr/dl, estos niveles aumentaron en el primer control, donde el 72.7% reporto niveles entre 3.1 y 5 gr/dl; para el ultimo control el 100% de la muestra se ubico en estos mismos niveles, con una media de 3.9 ± 0.2 .

Los niveles de colesterol total mostrados al ingreso, muestran que ningún paciente presento niveles inferiores a 200 mg/dl (media= 350 ± 82), durante el primer control estos niveles habían descendido por debajo de este nivel en un 54.5%, esta tendencia a la baja se mantuvo para el ultimo control, donde el 90.1% de los pacientes manejaban niveles menores a 200 mg/dl (media= 152 ± 31.5). La hipertensión arterial se mostró al ingreso en un 27.3% de los pacientes, cifra que descendió en el primer control al 18.2% y disminuyo totalmente al 0% en el ultimo control.

Evaluando la remisión de los pacientes en el primer control, se establece que el 72.7% presentaron remisión completa, esta aumento al 100% en el control final realizado a los seis meses de iniciada la terapéutica.

Por lo anteriormente mencionado, se concluye que la terapia con micofenolato mofetil a dosis de 600 mg/m²/12h, es efectiva en el manejo y control de los pacientes con síndrome nefrótico idiopático, corticoresistente o corticodependiente.

Con base en los anteriores resultados se recomienda que en los pacientes con síndrome nefrótico idiopático corticodependiente o corticoresistente se debe iniciar tratamiento con Micofenolato Mofetil a dosis de 600 mg/m²/12h, evaluando la respuesta periódicamente la evolución, teniendo en cuenta para ello la exploración clínica, el control de la proteinuria, de la hipoalbuminemia, de la presión arterial, de la hiperlipidemia y de la función renal; de la misma manera vigilando la aparición de posibles efectos adversos.

Es importante también recomendar la ampliación de investigaciones en este entorno, donde se tome una muestra mayor, y sean valoradas igualmente parametros clínicos y paraclínicos, pero a mayor tiempo, donde se podrán evaluar posibles efectos tardíos asociados a la medicación, lo que seria fundamental a la hora de definir la seguridad y eficacia del mismo.

BIBLIOGRAFÍA

ALON, U. Pediatrics Nephrology. Mexico D.F:Pediatr Clin North Am, 2005.

- BARRA, T, HARMON W. Pediatric Nephrology. Boston; Lippincott Williams & Wilkins 4º ed 1999.
- BROYER, M Y COLS. Minimal changes and focal segmental glomerulosclerosis. Oxford; Clinical Nephrology 2º ed, 1997.
- CHURG, J y Cols. Pathology of the Nephrotic Syndrome. A report for the International Study of Kidney Disease in Children. Oxford; Lancet, 1970.
- DURÁN, S. Complicaciones Agudas del Síndrome Nefrótico. La Habana; Rev Cubana Pediatr, 1999.
- GORDILLO, G. Nefrología Pediátrica. México D.F; segunda edición, Elsevier, 1996.
- 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, 1981.
- MÁLAGA, S y Cols. Síndrome Nefrótico en la infancia, características clínicas, terapéuticas y evolutivas en 100 casos. Madrid; An Esp Pediatr, 1999.
- MEADOW S, SANSFIELD J. Steroid responsive Nephrotic Syndrome and Allergy: Clinical Studies. Arch Dis Child, 1992.
- ORTH S, RITZ E. The nephrotic syndrome. Oxford; N Engl J Med, 1998.
- ORTIZ, A. Factores de permeabilidad vascular en el síndrome nefrótico idiopático. Madrid; Rev Esp Pediatr, 1999.
- PEÑA, A. Tratamiento del síndrome nefrótico idiopático en la infancia. Madrid; Rev Esp Pediatr, 1999.
- SAKIHARA, G Y COLS. Complicaciones del Síndrome Nefrótico Idiopático-Servicio de Nefrología. Instituto de Salud del Niño. VI Congreso Peruano de Nefrología. Lima-Perú 1998.
- SANCHEZ, A. Revisión de un nuevo inmunosupresor: micofenolato mofetil. Madrid; Rev Nefrología. 2005.
- SHARPLES, P Y COLS. Steroid responsive nephrotic syndrome is more common in Asians community. Arch Dis Child, 1985.
- TUNE, Lieberman. Steroid-resistant nephrotic: A treatable disease. Boston: Pediatr Nephrol, 2001.
- VARA, M. Protocolo diagnóstico del síndrome nefrótico idiopático. Madrid; Rev Esp Pediatr, 1999.

