

Tratamiento del síndrome nefrótico idiopático

Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome

Sandalio Durán Álvarez

Profesor Consultante de Pediatría. Hospital Pediátrico Docente «William Soler». La Habana, Cuba.

RESUMEN

A pesar de los años transcurridos desde la descripción del síndrome nefrótico, del desarrollo de la industria farmacéutica y de los medicamentos con que se cuenta para enfrentar esta glomerulopatía, todavía existen pacientes de muy difícil tratamiento, que obligan a utilizar diferentes fármacos sin que se pueda asegurar con exactitud la respuesta en cada caso. Los pacientes que no responden a los esteroides constituyen un grupo especial y de difícil control, pero los que presentan recaídas frecuentes o corticodependencia también obligan en muchas ocasiones al empleo de otros medicamentos con toxicidad especial y respuesta no precisa. Por tal motivo se considera de interés esta revisión sobre los fármacos que con mayor frecuencia se pueden utilizar y sobre la indicación de cada uno de ellos. Sin pretender agotar el tema, se trata de llevar al pediatra una posible guía para el tratamiento de los casos de difícil control.

Palabras clave: Síndrome nefrótico, corticoesteroides, agentes alquilantes, levamisol, inhibidores de la calcineurina, micofenolato mofetilo, inhibidores de la enzima convertidora.

ABSTRACT

Despite the years passed from the description of nephrotic syndrome, the development of pharmaceutical industry and of the drugs available to face this

glomerulopathy, still there are patients very difficult to treat, who oblige us to use different drugs without achieve exactly the response in each case. Patients non-respondent to steroids are a special group and of difficult control, but those having frequent relapses or cortico-dependent also oblige us to use another drugs with a special toxicity and non-precise response. Thus, this is considered an interesting review on drugs more frequent used and on prescription of each of them. Without exhaust the subject, we try to offer the pediatricians a possible guide for treatment of cases of difficult control.

Key words: Nephrotic syndrome, corticosteroids, alkylating agents, Levamisole hydrochloride, Calcineurine inhibitors, Mycophenolate mofetil, converting enzyme inhibitor.

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente el 80 % de los niños con síndrome nefrótico idiopático responden al tratamiento esteroideo con desaparición de la proteinuria.^{1,2} Alrededor del 35 % de los que responden a los esteroides presentan recaídas frecuentes o corticodependencia,¹ lo que obliga a utilizar otros fármacos en su tratamiento, pero el 20 % que no responde a los esteroides desde el comienzo de la enfermedad o más tarde en su evolución, se convierten la mayoría de las veces en pacientes de difícil atención.³⁻⁵

Antes del advenimiento de los esteroides fue necesario el empleo de fármacos citotóxicos en algunos pacientes,^{6,7} y después de los esteroides se utilizaron diferentes sustancias para el tratamiento del síndrome nefrótico resistente a aquellos⁸ y fue Coldbeck en 1963 el primero en llamar la atención sobre la eficacia de la ciclofosfamida en los niños con síndrome nefrótico.⁹

Con la utilización de la ciclofosfamida comienzan a detectarse sus efectos colaterales y la manifestación tóxica más temida es su acción sobre las gónadas.^{10,11} Esto condujo a establecer la dosis, el tiempo de tratamiento y las situaciones en las cuales debía ser utilizado este medicamento.^{12,13}

Aunque para el episodio inicial del síndrome nefrótico se utilizaron diferentes regímenes de tratamiento, el Grupo Colaborativo Internacional (International Study for Kidney Diseases in Children) recomendó un esquema de tratamiento a razón de 60 mg de prednisona por m² de superficie corporal, al día durante 4 semanas, seguido de una dosis de 40 mg/m² en días alternos durante 4 semanas más, hasta completar 8 semanas de tratamiento.¹⁴ Este esquema se utilizó por más de 25 años aproximadamente. Estudios posteriores sugirieron la prolongación del tratamiento durante 12 semanas con la reducción de las recaídas, aunque aumenta la frecuencia de los efectos adversos de este tratamiento.¹⁵⁻¹⁷

Para el tratamiento de las recaídas se sigue recomendando el esquema establecido con anterioridad: 60 mg/m² al día hasta obtener respuesta al tratamiento (desaparición de la proteinuria en la primera micción del día, durante 3 días consecutivos) y se pasa entonces a 40 mg/m² en días alternos durante 4 semanas más. En caso de no obtenerse respuesta durante las 2 primeras semanas se

continuará el tratamiento hasta 4 semanas. Si hay respuesta, se pasa a 40 mg/m² en días alternos durante otras 4 semanas. De no desaparecer la proteinuria en las 4 semanas de tratamiento, se considerará una corticorresistencia tardía.²

¿Qué hacer con los que después de recibir tratamiento con esteroides presentan dificultades en su control? Estos pacientes son los denominados recaedores frecuentes, corticodependientes y corticorresistentes.

Antes de valorar las opciones terapéuticas o fármacos disponibles para estos casos, es necesario aclarar los conceptos para la clasificación de los pacientes nefróticos de acuerdo con su respuesta a los esteroides.

- *Recaedor aislado o esporádico*: Paciente que responde al tratamiento con prednisona y se mantiene sin proteinuria por un período mayor de 6 meses. Sus recaídas se tratan con prednisona, en la forma descrita anteriormente.
- *Recaedor frecuente*: Paciente en el que desaparece la proteinuria durante las primeras 4 semanas con esteroides (prednisona) a razón de 60 mg/m² de superficie corporal al día, pero recae antes de los 6 meses del cuadro nefrótico anterior.
- *Corticodependiente*: Paciente que responde al tratamiento con esteroides en igual dosis que en el caso anterior, pero reaparece la proteinuria o el cuadro nefrótico antes de transcurrir 2 semanas de haberse suspendido el tratamiento.
- *Corticorresistente*: Paciente que a las 4 semanas de estar recibiendo tratamiento con prednisona el cuadro nefrótico no se ha modificado o persiste la proteinuria. En la actualidad algunos estiman debe esperarse 6 semanas para definir corticorresistencia.

Para el tratamiento de estos pacientes se utilizan fundamentalmente 4 grupos de medicamentos: citotóxicos, levamisol, inhibidores de la calcineurina y micofenolato mofetilo, pero además se han utilizado otros agentes.

AGENTES CITOTÓXICOS

Se han utilizado fundamentalmente dos: ciclofosfamida y clorambucil. También se ha empleado la vincristina.

Ciclofosfamida

Este fármaco fue sintetizado en 1958.¹⁸ Después del reporte de Coldbeck en 1963,⁹ se ha utilizado ampliamente en el tratamiento de niños y adultos con síndrome nefrótico. Se ha reportado que produce remisión sostenida por más de 5 años en el 25-60 % de los pacientes tratados¹⁹ y que parece ser más efectivo en los corticorresistentes que en los corticodependientes.^{13,20} Se ha utilizado en forma oral asociada a la prednisona y en pulsos intravenosos mensuales. Con los pulsos intravenosos se producen resultados variables en la inducción de la remisión, aunque ligeramente superiores a la forma oral de tratamiento.

Quienes presentan corticorresistencia inicial y cambios intersticiales en la biopsia, improbablemente responden a esta modalidad de tratamiento.²¹ Continúa siendo útil en el tratamiento del síndrome nefrótico idiopático del niño resistente a los

esteroides, por lo que se debe utilizar como fármaco de elección inicial en estos casos.

Clorambucil

Se ha venido utilizando en el tratamiento del síndrome nefrótico desde hace muchos años.²² Siempre la hemos utilizado en casos donde fracasa el tratamiento con ciclofosfamida. Se utiliza fundamentalmente como ahorrador de esteroides en niños con recaídas frecuentes y corticodependencia,²³ y en pequeñas series se ha demostrado que puede producir remisión parcial o completa en casos con proliferación mesangial difusa y glomeruloesclerosis focal segmentaria.^{24,25}

Vincristina

Este agente citotóxico también ha sido utilizado conjuntamente con la prednisona en días alternos para inducir remisión, en dosis de 1,5 mg/m² por vía intravenosa una vez a la semana en pacientes con glomeruloesclerosis focal segmentaria (GFS) y glomerulonefritis mesangioproliferativa. Según los datos recogidos por *Bagga y Mantan*,²¹ la respuesta en diferentes reportes oscila entre el 20 y 30 % de los casos.

Levamisol

Se ha demostrado que la administración de este antihelmíntico con acción inmunorreguladora puede beneficiar a los pacientes con síndrome nefrótico recaedores frecuentes y corticodependientes. La dosis recomendada es 2,5 mg/kg en días alternos, después de inducir remisión con los esteroides.²⁶ *Kemper* y cols. trataron 25 pacientes con este medicamento y demostraron mejoría en la reducción de las recaídas con efectos colaterales mínimos.²⁷ *Bagga y Mantan* refieren su experiencia favorable en 43 pacientes corticodependientes tratados entre 6 y 31 meses, en quienes se observó una reducción significativa de las recaídas y un ahorro moderado de esteroides.²¹ Su mejor indicación es en los niños con lesión glomerular mínima y corticodependencia.

INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA

En este grupo de medicamentos se ha utilizado principalmente la ciclosporina A (CsA) y el tacrolimus (TAC).

Ciclosporina A

Este fármaco es un metabolito del hongo *Tolypocladium inflatum gans* que en 1972 demostró que poseía propiedades inmunosupresoras. Actúa mediante la supresión selectiva de la inmunidad celular al inhibir la activación y proliferación de los linfocitos T. Puede considerarse un profármaco, ya que requiere la unión a su ligando citoplasmático, la proteína ciclofilina, para ejercer su efecto inmunosupresor. De esta forma el complejo ciclosporina-ciclofilina se une a la subunidad catalítica de la calcineurina, una fosfatasa dependiente de calcio, y ejerce un efecto inhibitor sobre esta proteína. De esta manera la inhibición de la

calcineurina mediada por CsA previene la expresión de IL-2, IL-3, IL-4, interferón gamma y factor de necrosis tumoral alfa, entre otras citocinas. Tiene tres formas de presentación farmacéutica: para uso intravenoso, una solución oleosa a base de aceite de maíz y etanol como excipientes para administración oral, y una microemulsión cuyo excipiente contiene un surfactante, un componente hidrofílico, un componente lipofílico y un cosolvente, con el fin de obtener una mejor biosolubilidad oral.²⁸ La biodisponibilidad varía entre el 20 y 60 %, y en los niños se prefiere y recomienda la microemulsión, por su mejor absorción.²⁹

En el síndrome nefrótico tiene 2 acciones. La primera es la acción inmunológica dirigida al factor de permeabilidad glomerular secretado por los linfocitos T, y la segunda no es inmunológica, y se debe a una disminución en la velocidad de filtración glomerular y a la reducción de la permeabilidad de la albúmina por la pared capilar del glomérulo.^{28,30}

Entre sus efectos adversos destacan la nefrotoxicidad y la hipertensión arterial, por lo que los pacientes con síndrome nefrótico que reciben el fármaco deben ser vigilados estrechamente ya que pudiera aumentar el daño renal. Puede producir cambios funcionales o estructurales del riñón ya sea a nivel tubular o vascular.^{31,32}

Los efectos colaterales no renales más frecuentes son la hipertricosis y la hipertrofia gingival y puede retrasar el brote de los dientes permanentes. Pueden aparecer manifestaciones neurológicas como temblor fino de las manos, ceguera, afasia y crisis convulsivas.²⁸

El primer reporte de tratamiento del síndrome nefrótico idiopático con ciclosporina A fue hecho por *Largue* y colaboradores, que la emplearon en 13 adultos con función renal normal y proteinuria mayor de 6 g. Entre 3 y 6 semanas de tratamiento la proteinuria había desaparecido en 7 pacientes y disminuido (menos de 3 g) en 5. Los 7 con desaparición de la proteinuria tenían lesión mínima y de los 5 en que disminuyó, 2 tenían GFS. Se presentó recaída en todos los pacientes entre 2 y 6 semanas después de la suspensión del tratamiento.³³

Hoyer y colaboradores demostraron respuesta favorable a la ciclosporina A en niños con lesión mínima, pero todos recayeron al suspender el tratamiento y concluyeron que el fármaco sólo era bueno mientras se estuviera administrando.³⁴ Induce remisión en aproximadamente en el 60 % de los niños,³⁵ pero en los adultos corticorresistentes es más baja la respuesta.³⁶ Su eficacia varía de acuerdo con la lesión histológica, la sensibilidad a los esteroides y la dosis utilizada,^{37,38} y la resistencia más alta se ha encontrado en los pacientes con GFS.³⁹

Por ser la nefropatía inducida por ciclosporina A (CsA) el efecto adverso más temido, se han realizado estudios para valorar los factores de riesgo de esta complicación. *Iijima* y colaboradores analizaron la histología renal de 37 niños (29 varones y 8 niñas) que recibieron CsA como promedio durante 30,3 meses y cuya biopsia renal antes de la CsA mostró lesión mínima en 29, GFS en 3, proliferación mesangial difusa (PMD) en 3, en 2 no se realizó biopsia antes del tratamiento, pero en ninguno se demostró lesión tubulointersticial y encontraron como factores de riesgo para el desarrollo de la arteriopatía, la administración del medicamento por más de 24 meses y la persistencia de proteinuria masiva después de 30 días de tratamiento.⁴⁰

Fujinaga y colaboradores analizaron retrospectivamente a 30 niños (24 varones y 6 niñas) que recibieron tratamiento con CsA por presentar corticorresistencia o corticodependencia, de los cuales 13 recibieron el tratamiento durante 43 meses (rango: 6-144 meses) y encontraron que los que recibieron tratamiento por más de

3 años y los menores de 5 años presentan factores independientes de riesgo para el desarrollo de la nefropatía inducida por ciclosporina A. Recomiendan estos autores que después de 36 meses de tratamiento debe considerarse seriamente un tratamiento alternativo para prevenir la nefropatía por ciclosporina, y también sugieren, que en los menores de 5 años, el tratamiento con este fármaco debe evitarse, si es posible.⁴¹

La tendencia actual es utilizar dosis bajas en asociación a otras drogas, que parece ser la mejor opción.⁴² Se recomienda en los niños dependientes de los esteroides después de múltiples recaídas o niños que presentan efectos tóxicos con esteroides. También es recomendable en los casos poco frecuentes de lesión mínima que no responden al tratamiento con esteroides.²⁶

Tacrolimus

Es producido por el hongo *Streptomyces tsukubaensis*. Su mecanismo de acción es similar al de la CsA por su unión a la ciclofilina.⁴³ Su nefrotoxicidad es similar a la de la CsA, aunque es menos probable que aparezca hipertensión, presumiblemente por su menor efecto sobre los factores vasoconstrictores y vasodilatadores.⁴⁴ En estudios comparativos de su administración y ;a de ciclofosfamida en pulsos intravenosos, se han demostrado resultados comparables o ligeramente superiores a las 24 semanas de tratamiento; se obtuvo remisión completa en 10 de 13 pacientes (76 %) tratados con ciclofosfamida intravenosa y en 10 de 11 (90,9 %) en el grupo tratado con TAC.⁴⁵

Micofenolato mofetilo

El micofenolato mofetilo (MMF) hidrolizado a su metabolito activo, ácido micofelónico, inhibe la inosina monofosfato dehidrogenasa, una enzima involucrada en la biosíntesis de guanosina. Existen varios reportes con escasa casuística sobre el tratamiento con MMF en niños con síndrome nefrótico.

El primer reporte del uso de MMF fue hecho por *Bartosh* en 1999,⁴⁶ y refiere que el tratamiento de 5 niños con síndrome nefrótico cuya edad de presentación fue de $4,0 \pm 1,7$ años; 3 eran corticodependientes, y 2 respondedores parciales a la prednisona. Un paciente alcanzó remisión libre de esteroides y 2 mejoraron su estado clínico. Un niño presentó trastornos gastrointestinales durante el tratamiento.

Barletta y colaboradores reportan 4 niños con síndrome nefrótico corticodependiente o con recaídas frecuentes que presentaron la enfermedad entre 2 y 5 años y se comenzó tratamiento con MMF entre 3 y 12 años; 3 pacientes tenían lesión mínima y 1 nefropatía por IgM. Los 4 habían recibido ciclofosfamida previamente y presentaron reducción de la frecuencia de las recaídas durante el tratamiento con MMF (de 4,25 recaídas por año en el año anterior a MMF comparada con 1,75 recaídas en el año de MMF).⁴⁷

Bagga y *Mantan* refieren su experiencia con 19 niños corticodependientes graves, que no habían respondido previamente a levamisol y agentes alquilantes, en los que el tratamiento con MMF en dosis de 25-30 mg/(kg·día) produjo una reducción significativa de las recaídas y un marcado ahorro de esteroides, pero al suspender el tratamiento se produjo recurrencia de las recaídas.⁴⁸ Señala *Coppo* que 30 mg/(kg·día) de este medicamento, asociado con dosis bajas decrecientes de esteroides durante 2 años, en niños resistentes a la terapéutica convencional, tiene

un efecto ahorrador de esteroides, aunque el 60 % de los niños recaen después de la suspensión.⁴²

Gellerman y Querfeld reportan que el micofenolato mofetilo fue altamente efectivo en 7 niños con edad entre 9 y 16 años que eran dependientes de los esteroides y la ciclosporina. La duración del tratamiento osciló entre 15 y 39 meses y durante ese tiempo 6 (85 %) de los 7 pacientes permanecieron en remisión.⁴⁹

Novak y colaboradores revisan retrospectivamente 21 pacientes con edad entre 2 y 17 años que tenían síndrome nefrótico corticodependiente. Cuatro de ellos habían recibido ciclofosfamida y 5, CsA. La duración del tratamiento fue $1,0 \pm 0,5$ años. Las recaídas descendieron de 9,6 a 5,6 por año mientras estuvieron con MMF.⁵⁰

Ulinski y colaboradores reportan sus hallazgos en 9 niños con edades entre 3 y 16 años. Estos pacientes tenían síndrome nefrótico CsA dependiente o síndrome nefrótico corticorresistente y nefrotoxicidad por ciclosporina A. Cada uno de estos pacientes fue trasladado de un régimen con ciclosporina A para MMF, y fueron seguidos por 261 ± 183 días. Los autores reportan que los pacientes corticodependientes se mantuvieron en remisión; los corticorresistentes no modificaron su nivel de proteinuria, el filtrado glomerular ascendió de 76 ± 5 a 110 ± 6 mL/(min \cdot 1,73 m²) y que no encontraron eventos adversos significativos.⁵¹

Pecoraro y colaboradores evaluaron la respuesta a MMF en 12 niños con síndrome nefrótico corticodependiente con edad media de 10,9 años. Las biopsias renales mostraban lesión mínima en 10 y GFS en 2. Obtuvieron un 82 % de remisión mientras recibían MMF.⁵²

El Grupo de Estudio de Nefrología Pediátrica del Suroeste (The Southwest Pediatric Nephrology Study Group) en un estudio prospectivo multicéntrico, enrolaron 33 pacientes con síndrome nefrótico recaedor frecuente pertenecientes a 14 centros hospitalarios; 6 de estos pacientes eran corticodependientes y todos estaban en remisión al comenzar el tratamiento con MMF. Administraron una dosis de 600 mg/m² dos veces al día (máximo: 1 g, 2 veces al día) durante 6 meses. Conjuntamente se administró una dosis decreciente de prednisona en días alternos durante las primeras 16 semanas de tratamiento con MMF. De los 33 pacientes, 1 fue separado del estudio por haber presentado recaída a los 2 días de iniciado el tratamiento con MMF. La edad de los pacientes osciló entre 2 y 15 años (56 %, varones y 44 %, niñas). Su objetivo principal era analizar el comportamiento de las recaídas. La tasa de recaídas en este grupo de pacientes mejoró de un episodio cada 2 meses antes de MMF a uno cada 14,7 meses después de MMF. Ocho pacientes se mantuvieron en remisión después del tratamiento por períodos de 18-30 meses, mientras que 16 recayeron al suspender MMF y 8 (25 % de los 32 pacientes) recayeron mientras recibían MMF. Concluyen planteando que el tratamiento con MMF es efectivo para mantener la remisión en pacientes que tienen síndrome nefrótico recaedor frecuente y reciben tratamiento por lo menos durante 6 meses y está asociado con baja incidencia de efectos adversos.⁵³

OTRAS OPCIONES

Sirolimus

Sirolimus o rapamicina, es un potente inmunosupresor pero su mecanismo de acción es diferente al de la CsA.⁴³ Sirolimus se une a la proteína FK intracelular, pero no produce acción inmunosupresora por inhibición de la calcineurina.⁵⁴

Se ha demostrado su efecto renoprotector en experimentación animal con una reducción de las cicatrices en la nefropatía por adriamicina, por lo que se ha sugerido que podría tener este mismo efecto cuando se administra precozmente en un patrón de GFS en lesiones renales crónicas.⁵⁵

Se señala que hasta 2003 no se había utilizado en el síndrome nefrótico, pero que reportes anecdóticos de GFS de novo inducida por este fármaco en pacientes trasplantados puede orientar que está de hecho contraindicada en el tratamiento del síndrome nefrótico,⁵⁶ pero ya en 2005 se comenta que parece ser inefectiva en el síndrome nefrótico con GFS.⁵⁷

En el momento actual no parece estar justificado su empleo en el tratamiento de un niño con síndrome nefrótico de difícil manejo.

Rituximab

El rituximab (RTX) es un anticuerpo monoclonal IgG1 k quimérico de origen murino/humano dirigido contra el receptor de superficie CD20 de las células B. La unión de RTX a CD20 induce apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y toxicidad dependiente del complemento.⁵⁸ Por sus efectos depletantes de células B se ha convertido rápidamente en un atractivo agente, y su uso aumenta día a día.⁵⁵ *Francois* y colaboradores reportan el caso de una mujer de 23 años con síndrome nefrótico con lesión mínima y más de 30 recaídas en la que se obtuvo remisión prolongada con 4 dosis de 375 mg/m².⁵⁹ *Smith* reporta un caso de síndrome nefrótico con 11 años de evolución que se hizo resistente a la terapéutica habitual y se obtuvo una rápida remisión con una sola dosis de rituximab.⁶⁰ (Este es el único caso que hemos encontrado donde se ha administrado una sola dosis). *Cobo* y colaboradores reportan un hombre de 57 años con nefropatía membranosa idiopática, tratado infructuosamente con diferentes fármacos y al administrarle rituximab obtuvieron descenso progresivo de la proteinuria y normalización de la albúmina sérica y después de 18 meses se mantenía en remisión.⁶¹ *Gilbert* y colaboradores reportan un paciente de 15 años tratado con 4 dosis de 375 mg/m² que mantuvo la remisión con dosis bajas de esteroides.⁶² *Bagga* y *Moudgil* trataron 5 pacientes (3 con corticorresistencia inicial y 2 con resistencia tardía) con edades entre 2,8 y 16,0 años con biopsia inicial que demostraba lesión mínima en 3 casos y GFS en 2; le administraron 375 mg/m² intravenoso semanal durante 4 semanas de rituximab y se continuó terapéutica con inhibidores de calcineurina, prednisolona en días alternos, o ambos. Lograron remisión mantenida en 3 pacientes a pesar de dosis decreciente de inhibidores de calcineurina o esteroides.⁶³ *Ahmed* y *Wong*⁶⁴ hacen una revisión donde relatan 20 casos de síndromes nefróticos tratados con rituximab; 10 de los 20 tenían glomerulopatía membranosa idiopática, 7 lesión mínima y 3, GFS. Todos los pacientes referidos fueron tratados con 375 mg/m² con dosis semanal durante 4 semanas, excepto un caso tratado por *Hofstra* y colaboradores⁶⁵ que utilizaron 1 g con 2 semanas de intervalo, como se utiliza en la artritis reumatoide.

Dötsch, *Müller-Wiefel* y *Kemper*⁶⁶ revisan el tema y señalan aspectos importantes a tener en cuenta. Destacan que el pequeño universo de pacientes no permite conclusiones y es un anticuerpo no totalmente humanizado, por lo que existe el riesgo de reacciones alérgicas. Añaden que en pacientes con lupus eritematoso sistémico tratados con este anticuerpo se ha reportado leucoencefalopatía multifocal progresiva. Otro señalamiento es que la remisión del síndrome nefrótico ha durado entre 9 y 28 meses después de recibir el tratamiento; los 9 meses coinciden con el efecto supresor de las células B por el anticuerpo CD20, pero

aunque las remisiones más prolongadas no pueden explicarse por esta vía, en la mayoría de los casos se ha continuado con tratamiento inmunosupresor.

Estos autores refieren que no se han reportado efectos adversos con este tratamiento a pesar de sus riesgos, pero *Cravedi* y cols.⁶⁷ reportan reacción con náusea, vómitos, sudoración e hipotensión a pesar de la premedicación con antihistamínicos e hidrocortisona, y recomiendan la atención de un intensivista mientras se administra el medicamento.

Dötsch y colaboradores⁶⁶ consideran que se necesitan estudios aleatorizados para evaluar los resultados de este tratamiento, y *Coppo*⁴² destaca que rituximab es una opción, pero su costo y los efectos adversos tienen que ser considerados, y su eficacia a largo plazo todavía tiene que evaluarse.

Según *Cravedi* y colaboradores en su publicación de 2007,⁶⁷ el costo del medicamento era de 5,30 dólares (4,13 euros) por mg. Si tenemos en cuenta este costo, para el tratamiento de un niño de 1 m² de superficie corporal (27 kg de peso) se necesitarían 1987,50 dólares por dosis y 7950,00 para el total del tratamiento, sin incluir los otros gastos.

Hasta el presente la mayoría de los reportes son prácticamente anecdóticos, por lo que no se puede recomendar este tratamiento. Se necesitan estudios futuros para valorar su utilización en los casos de difícil manejo.

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA) Y BLOQUEADORES DE RECEPTORES DE ANGIOTENSIA

La utilización de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y bloqueadores de receptores de angiotensina (BRA) ha venido incrementándose en las proteinurias de rango nefrótico. Estos agentes reducen la proteinuria por disminución de la presión hidrostática transcápilar glomerular. Además, disminuyen la síntesis del factor transformador del crecimiento (TGF-beta) y del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI), que son importantes citocinas profibróticas que promueven glomeruloesclerosis. Su inhibición por bloqueadores del sistema renina-angiotensina se considera que produce un descenso de la fibrogénesis y resolución de la esclerosis en modelos animales. Estos efectos son muy interesantes porque aportan, por primera vez, un mecanismo por el cual las cicatrices renales puedan revertirse.²¹

Los efectos antiproteinúricos de los IECA son dependientes del tiempo y de la dosis. *Bagga* y *Mantan*²¹ mencionan un ensayo de una dosis más alta de enalapril (0,6 mg/kg/día, que fué mas efectiva en la reducción de la proteinuria que la dosis habitual (0,2 mg/[kg·día]) y al revisar los datos de diferentes estudios en niños y adultos encuentran que la administración de IECA produce una reducción de la proteinuria entre el 40-50 %, sin efectos adversos significativos.

Por tanto, los IECA son recomendados en las proteinurias que no desaparecen totalmente con otros tratamientos en el síndrome nefrótico y en los pacientes con lesiones cicatriciales, incluso antes de que aparezca la proteinuria.

Los BRA y los IECA se han utilizado asociados con la finalidad de disminuir la proteinuria y enlentecer la progresión de la enfermedad renal, cuando han fracasado los tratamientos anteriores.

Ellis y colaboradores⁶⁸ señalan su efectividad en el adulto y que no existen datos disponibles en pediatría; utilizaron losartan en 52 pacientes consecutivos menores de 18 años con proteinuria crónica y filtrado glomerular mayor o igual a 25 mL/(min·1,73 m²) de superficie corporal, de los cuales 30 sólo mostraban proteinuria aislada y 22 tenían asociada hipertensión arterial, y obtuvieron una disminución marcada de la proteinuria y preservación del filtrado glomerular. Según estos autores, los mejores resultados se obtienen en los no hipertensos.

La combinación de IECA y BRA constituye un arma terapéutica importante y recomendada en las proteinurias persistentes en que otros medicamentos han fracasado.

PENTOXIFILINA

La pentoxifilina, un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa, ejerce un potente efecto inhibitor de la proliferación celular, inflamación y acumulación de matriz extracelular por la disminución de las citocinas proinflamatorias, todo lo cual desempeña un papel importante en la progresión de la enfermedad renal crónica.^{69,70}

Existen estudios que demuestran que en la diabetes de tipo 2 es tan efectiva como el captopril en la reducción de la proteinuria e hipotéticamente se plantea que puede ser capaz, al igual que los IECA, de enlentecer la progresión de la enfermedad renal.⁷¹ Reportes anecdóticos informan buenos resultados antiproteinúricos, asociada a los IECA y BRA, en pacientes con proteinuria nefrótica.⁷⁰

Para poder recomendar la pentoxifilina en el tratamiento de la proteinuria persistente en los pacientes nefróticos son necesarios estudios controlados con casuística suficiente que hasta el presente no se han realizado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Durán Álvarez S, Valdés Mesa M. Respuesta a los esteroides en el síndrome nefrótico idiopático. *Rev Cub Pediatr.* 1999;71:222-32.
2. Indian Pediatric Nephrology Group. Management of steroid-sensitive nephrotic syndrome: Revised guidelines. *Indian Pediatr.* 2008;45:203-15.
3. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet.* 2003;362:629-39.
4. Mantan M, Sriram CS, Hari P, Dinda A, Bagga A. Efficacy of intravenous pulse cyclophosphamide treatment versus combination of intravenous dexametasona and oral cyclophosphamide in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:1495-1502.

5. Mendoza SA, Tune BM,; Management of the difficult nephrotic syndrome, *Pediatr Clin North Am*, 1995; 42: 1459-1468.
6. Chasis AJ, Goldrin GW, Baldwin DS. Effect of febrile plasma, typhoid vaccine and nitrogen mustard on renal manifestations of human glomerulonephritis. *Proc Soc Exper Biol Med*. 1949;71:565 (Tomado de: *Rev Cub Pediatr*. 1955;21:1-10).
7. Kelly VC, Panos TC. Nephrotic syndrome in children, I. Clinical response to nitrogen mustard therapy. *J Pediatr*. 1952;41:505.
8. Brodehl J,; Immunosuppressive behandling des nephrotischen syndroms in kindersalter. *Monatsschr Kinderheilkd*. 1973;6:223.
9. Coldbeck JH. Experience with alkylating agents in the treatment in children with the nephrotic syndrome. *Med J Aust*. 1963;2:987.
10. Hyman LR, Gilbert EN. Testicular atrophy in a prepubescent male after cyclophosphamide therapy. *Lancet*. 1972;2:426.
11. Durán S, Cubero O, Llapur JR, Aguilar J. Atrofia testicular por ciclofosfamida en un niño con síndrome nefrótico *Rev Cub Pediatr*. 1975;47:661-9.
12. Durán S, López J, Llapur JR, Aguilar J, Cubero O. Ciclofosfamida en el síndrome nefrótico. *Rev Cub Pediatr*. 1976;48:523-31.
13. Durán S, Valle A, Valdés JM, Cubeñas D. Patrón de respuesta a la ciclofosfamida en el síndrome nefrótico con lesión mínima de acuerdo con su respuesta a los esteroides. *Rev Cub Pediatr*. 1980;52:508-15.
14. Report of International Study of Kidney Diseases in Children. Clinical significance of histopathologic variant of minimal change and a diffuse mesangial hypercellularity. *Kidney Int*. 1981;20:765-71.
15. Bagga A, Han P, Srivastava RN. Prolonged versus standard initial prednisolone treatment for idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1999;13:824-7.
16. Hogg R, Portman RJ, Milliner D, Lemly KV, Eddy A, Ingelfinger J. Evaluation and treatment of proteinuria and nephrotic syndrome in children. *Pediatrics*. 2000;106:1242-9.
17. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database System Rev*. 2007;CD001533.
18. Alfonso L. Ciclofosfamida. En: *La quimioprofilaxis del cáncer*. La Habana: Edición Revolucionaria; 1969. P. 16.
19. Mak SK, Shott CD, Mallick NP. Long term outcome of adult onset minimal-change nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11:2192-6.
20. Shulman SL, Kaiser BA, Polinsky MS, Srivinasan R, Baluarte HJ. Predicting the response to cytotoxic therapy for childhood nephrotic syndrome: Superiority of response to corticosteroid therapy over histopathologic patterns. *J Pediatr*. 1988;113:996-1001.

21. Bagga A, Mantan M. Nephrotic syndrome in children. *Indian J Med Res.* 2005;122:13-28.
22. Leveque B, Debauchez H, Deflandre L, Marie J. Le chlorambucil dans le traitement du syndrome nephrotique idiopathique sans lesion glomerulaire chez l'enfant. *Ann Pediatr (Paris).* 1969;16:13-23.
23. Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JH. A meta-analysis of citotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2001;16:271-82.
24. Elzouki AY, Jaiswal OP. Evaluation of chlorambucil therapy in steroid-dependent and cyclophosphamide-resistant children with nephrosis, *Pediatr Nephrol*, 1990; 4:459-462.
25. Kari JA, Alkuski A, Aishaya HO. Chlorambucil therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Saudi Med J.* 2006;27:58-55
26. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, Hoyer PF, Johnston A, Meyrier A, *et al.* La ciclosporina en la enfermedad glomerular idiopática asociada con síndrome nefrótico. Recomendaciones del taller. *Kidney Int (Edición español).* 2008;3:292-31.
27. Kemper MJ, Amon O, Timmerman K, Altrogge H, Müller-Wiefel DE. Die behandlung des häufig rezidivierenden steriudsensublen idiopathischen syndroms im kindesalter mit Levamisol. *Dtsch Med Wschr.* 1998;123:239-43.
28. Madeiros-Domingo M, Castañeda-Hernández G. Muñoz-Arispe R. Uso de ciclosporina en pacientes pediátricos. *Bol Med Hosp Inf Mex,* 2001;58:60-77.
29. Hoyer P, Neoral Pediatric Study Group. Cyclosporin A (neoral) in pediatric organ transplantation. *Pediatr Transplantation.* 1998;2:35-39.
30. Meyrier A. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporine A, *Am J Nephrol.* 1997;10:14-24.
31. Masson J. Renal side effects of cyclosporine. *Transplant Proc.* 1990;22:1250-83.
32. Alder J, Rostaing L. Cyclosporin nephrotoxicity, pathophysiology and comparison with FK-506. *Curr Opin Nephrol Hypert.* 1998;7:539-45.
33. Lague C, Laurent J, Belghiti D, Robeva R. Cyclosporine and idiopathic nephrotic syndrome. *Lancet.* 1986;2:692-3.
34. Hoyer PF, Krull F, Brodehl J. Cyclosporine in frequently relapsing minimal change nephrotic syndrome. *Lancet.* 1986;2:335.
35. Tejani A, Tratchman H, Suthanthiran M, Rosenthal CJ, Khawar MR. Cyclosporine A induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. *Kidney Int.* 1988;33:729-34.
36. Meyrier A. Use of Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome in adult. *Contrib Nephrol.* 1995;114:28-48.

37. Tejani A, Southanthiran M, Pomrantz A. A randomized controlled trial of low-dose prednisone and cyclosporin versus high-dose prednisone in nephrotic syndrome of children. *Nephron*. 1991;59: 56-99.
38. Meyrier A, Condamin MC, Bronner D. Treatment of adult idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporine A: Minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol*. 1991;35(Suppl 1):S37-S42.
39. Fernandes PF, Bezerra Da Silva G, De Sousa Barros FA, Costa Oliveira CM, Kabrusky M, Evangelista JB. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome with cyclosporine: Study of 17 cases and literature review. *J Nephrol*. 2005;18:1-10.
40. Iijima K, Hamahira K, Tanaka R, Kobayashi A, Nozu K, Nakamura H, *et al*. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2002;61:1801-5.
41. Fujinaga S, Kaneko K, Muto T, Ohtomo Y, Murakami H, Yamashiro Y. Independent risk factors for chronic cyclosporine induced nephropathy in children with nephrotic syndrome. *Arch Dis Child*. 2006;91:666-70.
42. Coppo R. Non-steroid non-cytotoxic therapies for nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:1793-6.
43. Bennett WM. The nephrotoxicity of immunosuppressive drugs. *Clin Nephrol*. 1995;43:S3-S7.
44. Bennett WM. The nephrotoxicity of new and old immunosuppressive drugs. *Renal Failure*. 1998;20:687-90.
45. Li X, Li H, Chen J, He Q, Lv R, Lin W, *et al*. Tacrolimus as a steroid-sparing agent for adults with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:1919-25.
46. Bartosh SM. The use of mycophenolate mofetil in children with nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:95A (Resumen).
47. Barletta A, Smoyer W, Bunchman T, Flynn J, Kershaw D. Use of mycophenolate mofetil in steroid dependent and-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2003;18:833-7.
48. Bagga A, Hari P, Moudgil A, Jordan S. Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:1114-20.
49. Gellerman J, Querfeld U. Frequently relapsing nephrotic syndrome: Treatment with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol*. 2005;19:101-4.
50. Novak I, Frank R, Vento S, Vergara M, Gauthier B, Trachtmant H. Efficacy of mycophenolate mofetil therapy in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2005;20:1265-8.
51. Ułinski T, Dubourg L, Said M, Parchoux B, Ranchin B, Cochat P. Switch from cyclosporin A to mycophenolate mofetil in nephrotic children. *Pediatr Nephrol*. 2005;20:482-5.

52. Pecoraro C, Ferretti A, Malgieri G, Mirella G, D´Armiento M, Bisesti V, *et al.* Two years mycophenolate mofetil treatment of childhood steroid dependent and cyclosporin A dependent nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:557A (Resumen).
53. Hogg RJ, Fitzgibbons L, Bruick J, Bunke M, Aut B, Baqi N, *et al.* Mycophenolate mofetil in children with frequently relapsing nephrotic syndrome: A report from The Southwest Pediatric Study Group. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:1173-8.
54. Sabers CJ, Martin MM, Brunn GJ, Williams JM, Dumont FJ, Wiederrecht G, *et al.* Isolation of a protein target of FK BP 12-rapamycin complex in mammalian cells. *J Biol Biochem.* 1995;270:815-22.
55. Rangan GK, Coombes JD. Renoprotective effects of sirolimus in non-immune initiated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:2175-82.
56. Meyrier A. Treatment of idiopathic nephrosis by immunophilin modulation. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18 suppl 6:vi79-vi86.
57. Meyrier A. Treatment of segmental glomerulosclerosis. *Exper Opin Pharmacother.* 2005;6:1539-49.
58. Walsh M, Jayne D. Rituximab en el tratamiento de la vasculitis asociada con anticuerpos frente a citoplasma de neutrófilos y el lupus eritematoso sistémico: Pasado, presente y futuro. *Kidney Int (Edición española).* 2007;3:251-6.
59. Francois H, Daugas E, Bensman A, Ronco P. Unexpected efficacy of rituximab in the adult. First case report and pathophysiological considerations. *Am J Kidney Dis.* 2007;49:158-61.
60. Smith GC. Is there a role for rituximab in the treatment of idiopathic childhood nephrotic syndrome? *Pediatr Nephrol.* 2007;22:893-8.
61. Cobo M, Hernandez D, Rodriguez C, Perez-Tamajon J. Successful therapeutic use of rituximab in refractory membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol.* 2006;66:54-7.
62. Gilbert RD, Hulse E, Rigden S. Rituximab therapy for steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:1698-700.
63. Bagga A, Moudgil A, : Rituximab in patients with steroid-resistant nephrotic syndrome (Correspondence). *N Eng J Med.* 2007;356:2751-52.
64. Ahmed MS, Wong CF. Rituximab and nephrotic syndrome: A new therapeutic hope? *Nephrol Dial Transpl.* 2008;23:11-17.
65. Hofstra JM, Deegens JK, Wetzels JF. Rituximab: Effective treatment for severe steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome? *Nephrol Dial Transplant (Letter).* 2007;22:2100-1.
66. Dötsch J, Müller-Wiefel E, Kemper M. Rituximab: Is replacement of cyclophosphamide and calcineurin inhibitors in steroid-dependent nephrotic syndrome possible? *Pediatr Nephrol.* 2008;23:3-7.

67. Cravedi P, Ruggenti P, Sghirlanzoni MC, Remuzzi G. Table tritating rituximab to circulating B cells to optimize lymphocytolytic therapy in idiopathic membranous nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2:932-7.

68. Ellis D, Vats A, Moritz ML, Reitz S, Grosso MJ, Janosky E. Long-term antiproteinuric and renoprotective efficacy and safety of losartan in children with proteinuria. J Pediatr. 2003;143:89-97.

69. Lin SL, Chiang WC, Chen YM, Lai CF, Tsai TJ, Hsieh BS. The renoprotective potential of pentoxifylline in chronic kidney disease. J Chin Med Assoc. 2005;68:99-105.

70. Renke M, Rutkowski P, Tylicki L, Zietkiewicz M, Larczynski W, Rutkowski B. Clinical state of a patient with nephrotic proteinuria successfully treated with combined therapy with angiotensin II receptors antagonists and angiotensin II converting enzyme inhibitors and pentoxifilina. Przegl Lek. 2008;65:312-4.

71. Aminorroaya A, Janghorbani M, Rezvanian H, Aminian T, Gharani M, Amini M. Comparison of the effects of pentoxifylline and captopril on proteinuria in patients with type 2 diabetes mellitus. Nephron Clin Pract. 2005;99:c73-c77.

Recibido: 9 de diciembre de 2009.

Aprobado: 18 de enero de 2010.

Sandalio Durán Álvarez. Servicio de Nefrología, Hospital Pediátrico Docente «William Soler». San Francisco 10112, Altahabana. La Habana, Cuba.
Correo electrónico: sduran@infomed.sld.cu