

## Retos terapéuticos en el síndrome nefrótico idiopático

### Therapeutic challenges in the idiopathic nephrotic syndrome

Sandalio Durán Álvarez<sup>1\*</sup> <http://orcid.org/0000-0001-7522-9182>

<sup>1</sup>Hospital Pediátrico Docente “William Soler”. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [sduran@infomed.sld.cu](mailto:sduran@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

El diagnóstico, evaluación y tratamiento del síndrome nefrótico en el niño data de los tiempos de *Hipócrates*. Sin embargo, en la actualidad algunos pacientes con la enfermedad siguen siendo un reto terapéutico para el médico. Nos proponemos examinar en la literatura reciente, distintas propuestas o protocolos de tratamiento y las nuevas drogas que pueden utilizarse en la atención al paciente con esta enfermedad. Los protocolos de tratamiento varían con relativa frecuencia y las drogas, tanto en los síndromes nefróticos recaedores frecuentes, corticodependientes o corticorresistentes, no garantizan en muchas ocasiones la curación del paciente. Cuando fracasan los esteroides se pueden utilizar agentes alquilantes, inhibidores de la calcineurina, antiproliferativos, anticuerpos monoclonales y otros fármacos, pero existen pacientes que no tienen remisión de la proteinuria con ninguno de estos tratamientos. Por sus características evolutivas, algunos pacientes con síndrome nefrótico idiopático siguen siendo un reto para el médico que trata de evitar su evolución hacia la pérdida de la función renal. A pesar de todos los avances en la atención del niño con síndrome nefrótico, desde el descubrimiento de los esteroides, antibióticos, diuréticos e inmunosupresores, en la actualidad no sabemos exactamente cuál es el mejor tratamiento en las formas resistentes del síndrome nefrótico idiopático en niños.

**Palabras clave:** síndrome nefrótico recaedor frecuente; corticodependiente y corticorresistente; ciclofosfamida; ciclosporina; micofelonato mofetil; anticuerpos monoclonales.

## ABSTRACT

Diagnosis, evaluation and treatment of nephrotic syndrome in children dates from Hypocrate times. However, nowadays some patients with this disease are still a therapeutic challenge for physicians. The aim of this work is to search in recent literature different proposals or treatment protocols, and new drugs that can be used in the care of patients with this disease. Treatment protocols vary with relative frequency and drugs, as well as in frequent relapsing nephrotic, corticodependent or corticoresistant syndromes, do not guarantee in many occasions the cure of the patient. When steroids fail, alkylating agents, calcineurin depressants, antispreading, monoclonal antibodies and other drugs can be used; but there are patients who do not have remission of proteinuria with any of these treatments. Due to their evolutive characteristics, some patients with idiopathic nephrotic syndrome are still a challenge for the physicians who try to avoid its evolution toward the loss of renal function. Although all the advances in the care of children with nephrotic syndrome due to the discover of steroids, antibiotics, diuretics and immunosuppressive drugs, nowadays we do not exactly know which is the best treatment for the resistant types of idiopathic nephrotic syndrome in children.

**Keywords:** frequently relapsing nephrotic syndrome; corticodependent and corticoresistant; cyclophosphamide; ciclosporin; mycophelionate mofetil; monoclonal antibodies:

Recibido: 16/11/2019

Aceptado: 23/04 /2020

## Introducción

El diagnóstico de síndrome nefrótico (SN) en el niño es relativamente fácil, pero su tratamiento es retador debido a su etiología compleja y a los mecanismos por los cuales la barrera de filtración glomerular es alterada para producir proteinuria.<sup>(1)</sup>

El 95 % de los SN en el niño son idiopáticos o primarios. De estos 80 % responde a los esteroides. De todos los respondedores, entre 25-40 % son recaedores esporádicos o infrecuentes que se mantienen sin esteroides durante largo tiempo, pero entre los respondedores, entre 40-75 % necesitan tratamientos prolongados con esteroides, inmunosupresores, o ambos, para mantener la remisión, y los efectos adversos, como retraso del crecimiento, rasgos cushingoides, hipertensión arterial, y en ocasiones trastornos emocionales y estrías, se mantienen como problemas preocupantes.<sup>(2)</sup>

Los niños con SN sensible a los esteroides tienen un excelente pronóstico con menos de 5 % de probabilidad de evolucionar a la insuficiencia renal crónica terminal (IRCt); sin embargo, la mayoría de los niños con síndrome nefrótico corticorresistente (SNCR) pueden tener una rápida progresión de su enfermedad y entrar en IRCt entre 5 y 10 años de su comienzo y en ocasiones antes.<sup>(3,4)</sup>

Un grupo de niños con SN diagnosticado antes de los 3 meses de edad y clasificados como congénitos y otro grupo en que la enfermedad se manifiesta entre 3 y 12 meses (del primer año de la vida), la mayoría son resistentes a los esteroides.<sup>(5)</sup> En un estudio europeo se encontró que 85 % de los niños con síndromes nefróticos congénitos están asociados a la mutación en cuatro genes (NPHS1, NPHS2, WT1 y LAMB2).<sup>(5)</sup>

Los esteroides (prednisona específicamente) es el tratamiento de elección en los SN que comienzan después del año de edad, pero en niños con SNCR, corticodependientes (SNCD) y los recaedores frecuentes (SNRF), tenemos que recurrir a los llamados tratamientos alternativos.

El reto para el pediatra es tratar adecuadamente los problemas relacionados con la proteinuria, los trastornos hidroelectrolíticos y las infecciones, mientras minimiza el riesgo a largo plazo de afectación de la función renal,<sup>(6)</sup> con las drogas disponibles para este fin. Estos retos son los que motivan realizar esta revisión, específicamente en los síndromes nefróticos idiopáticos (SNI) o primarios, de ahí que nos planteamos examinar en la literatura reciente, distintas propuestas o protocolos de tratamiento y las nuevas drogas que pueden utilizarse en la atención al paciente con esta enfermedad.

## Síndromes nefróticos idiopáticos

### Tratamiento

Actualmente, el protocolo de tratamiento más aceptado es iniciarlo con prednisona, a razón de  $60 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  (dosis máxima 60 mg) durante 6 semanas y después continuar con dosis de  $40 \text{ mg/m}^2/\text{días}$  alternos (dosis máxima 40 mg) durante 6 semanas más, para después disminuir la dosis gradualmente hasta su suspensión, esquema terapéutico que ha ido incorporando en distintos grupos de trabajo después de la publicación de *Ehrich y Brodehl* en 1993.<sup>(7)</sup>

Estos autores alemanes,<sup>(7)</sup> utilizaron dos regímenes terapéuticos en un estudio prospectivo controlado multicentro para el tratamiento inicial del SN. En 71 niños con síndrome nefrótico primario que agruparon al azar utilizaron tratamiento largo (prednisona:  $60 \text{ mg/m}^2/24$  horas durante 6 semanas seguido de prednisona  $40 \text{ mg/m}^2/48$  horas durante 6 semanas más), y un tratamiento considerado estándar hasta entonces (prednisona:  $60 \text{ mg/m}^2/24$  horas durante 4 semanas seguido de  $40 \text{ mg/m}^2/48$  horas por 4 semanas más). El número de pacientes en remisión mantenida después de 2 años del tratamiento fue significativamente mayor en el grupo que recibió tratamiento largo (49 % vs 19 %). Varios estudios comparativos han planteado que la prolongación del tratamiento reduce las recaídas.<sup>(8)</sup>

Un tratamiento alternativo para pacientes en los que no se ha obtenido remisión después de 4 semanas de tratamiento inicial, es administrar metilprednisolona a razón de 30 mg/kg por dosis (dosis máxima 1 gramo) en días alternos durante 2 semanas.<sup>(9)</sup> El criterio de corticorresistencia continúa en controversia. Las guías KDIGO de 2012, recomendaron al menos 8 semanas sin respuesta para considerar corticorresistencia; sin embargo, en noviembre de 2017 la iniciativa KDIGO realizó una conferencia de controversias con la participación de cerca de 100 expertos de diferentes disciplinas médicas y organizaciones académicas y farmacéuticas para analizar los aspectos que debían ser modificados en las referidas guías y, en cuanto a la corticorresistencia no se alcanzó consenso y, se reconoce la necesidad de obtener una correcta definición de “resistencia a los esteroides” en futuros ensayos clínicos.<sup>(10)</sup>

El tratamiento recomendado en las recaídas en los SN corticosensibles (SNCS) con recaídas aisladas, es comenzar con  $60 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  de prednisona (dosis máxima 60 mg) hasta que el paciente esté sin proteinuria durante tres días consecutivos en la primera micción del día

utilizando tira reactiva o ácido sulfosalicílico. A partir de ese momento se pasa a 40 mg/m<sup>2</sup>/día durante 4 semanas más.<sup>(11,12)</sup>

### **Alternativas terapéuticas en niños con síndrome nefrótico corticodependientes y los recaedores frecuentes**

En los niños con SNCD y SNRF es necesario recurrir a los llamados tratamientos alternativos.

#### **Ciclofosfamida y clorambucil**

Ciclofosfamida es un citostático químicamente perteneciente a las mostazas nitrogenadas que bloquea la producción de ácido desoxirribonucleico (ADN) en las células. Está considerado un agente alquilante, ya que su actividad citotóxica deriva de la gran afinidad que muestra por el ADN y las proteínas, a las que adiciona sus radicales altamente reactivos y forma puentes inter- e intracatenarios en la doble hélice del ADN (alquilación) lo que impide así la acción del ADN y la transcripción del ácido ribonucleico (ARN). El sistema hematopoyético es muy susceptible a sus efectos y los linfocitos son particularmente sensibles, lo que explicaría su acción inmunosupresora. Se absorbe bien por vía oral, se metaboliza en el hígado, inicia su acción entre los 7 y 21 días y se excreta fundamentalmente por el riñón (85-90 %) y 10-15 % por las heces en forma inalterada.<sup>(13)</sup>

Clorambucil es también un agente alquilante, menos utilizado en el medio sanitario cubano. Las dosis y tiempo de tratamiento con estas drogas son los siguientes:

- Ciclofosfamida: 3 mg/kg/día durante 8 semanas o 2 mg/kg/día durante 12 semanas. Se recomienda no pasar de 168 mg/kg como dosis total, fundamentalmente debido a su toxicidad gonadal.
- Clorambucil: 0,1-0,2 mg/kg/día durante 8 semanas. Se recomienda no sobrepasar 11,2 mg/kg como dosis total.

Por su toxicidad gonadal, la ciclofosfamida no debe repetirse en un paciente que continúa recayendo, pero en casos excepcionales que se necesite utilizar nuevamente un agente alquilante puede utilizarse clorambucil puesto que no se ha descrito toxicidad gonadal con esta droga.

#### **Ciclosporina y tacrolimus**

Son drogas inhibidoras de la calcineurina, enzima dependiente del calcio y de una proteína fosfatasa estimulada por el complejo calcio modulina que se encuentra en células humanas, abundante en el tejido nervioso y a lo que debe su nombre (calcineurina).<sup>(14)</sup> Es responsable de la estimulación del crecimiento del linfocito T.

En la década de 1990 se introdujo la ciclosporina A (CsA). El hecho de que la CsA es más fácil de manejar (no necesita frecuente control del conteo celular sanguíneo y no toxicidad gonadal) y que los agentes alquilantes parecen ser más efectivos en los SNRF que en los SNCD, condujo a la preferencia por CsA especialmente en los SNCD. Algunos estudios han demostrado que la CsA reduce la frecuencia de las recaídas en aproximadamente 80 % de los casos de SNCD y que sus resultados son más efectivos cuando a su administración se asocia prednisona.<sup>(8,11)</sup> Desafortunadamente tiene la desventaja de que muchos pacientes recaen al suspender el tratamiento,<sup>(15)</sup> que su administración prolongada produce una significativa nefrotoxicidad<sup>(16)</sup> y no está aclarado si es efectiva para prevenir el declinar de la función renal.<sup>(17)</sup>

El protocolo de tratamiento del Hospital Infantil “Federico Gómez” de México<sup>(11)</sup> recomienda:

- Prednisona: 30 mg/m<sup>2</sup>/día durante 4 semanas y después continuar con la misma dosis, pero en días alternos durante 2-4 meses.
- El tratamiento con ciclosporina A se inicia simultáneamente, con dosis de 4-5 mg/kg/día (150 mg/m<sup>2</sup>) dividida en dos dosis.

En caso de mantener una respuesta favorable después de 4-6 meses, debe reducirse la dosis a 3-4 mg/kg/día y mantener el tratamiento durante 12 meses cuando está indicada su suspensión. Está recomendado que los niveles séricos de ciclosporina deben mantenerse entre 100-150 ng/ml.<sup>(11)</sup>

La biopsia renal es necesaria en todos los niños que no responden a los esteroides (SNCR). En los SNCD y SNRF el protocolo mexicano recomienda la biopsia renal. De esta forma, además de definir el tipo de lesión glomerular, si hay hallazgos de lesiones tubulares e intersticiales, se recomienda no utilizar tratamiento con inhibidores de la calcineurina y decidir otro esquema terapéutico.<sup>(11)</sup>

Cuando la ciclosporina produce efectos cosméticos indeseables (hipertriosis, hipertrofia gingival) puede utilizarse tacrolimus 0,1 mg/kg/día en dos dosis divididas. Tacrolimus es también menos tóxico señalan algunos,<sup>(11)</sup> pero otros explican que no se ha demostrado ninguna diferencia en cuanto a nefrotoxicidad entre CsA y tacrolimus.<sup>(9)</sup>

### **Micofelonato mofetil**

Es una prodroga del ácido micofelónico y es un activo, selectivo y reversible inhibidor de la inosinamonofosfato de hidrogenasa, enzima clave en la síntesis de purina,<sup>(18)</sup> y se ha demostrado su efectividad en mantener la remisión en el SN.<sup>(2,18)</sup> Cuatro estudios prospectivos con SNRF y SNCD exploraron la posibilidad de suspender prednisona y demuestran que más de 50 % no tuvieron recaídas posteriores.<sup>(19)</sup>

Su uso se ha recomendado en niños con SNCD y SNRF que requieren largos tratamientos con prednisona, ciclosporina, o ambos, para mantener la remisión. La dosis recomendada es 1200 mg/m<sup>2</sup>/día en dos dosis divididas, por un período de al menos 12 meses. Existe tendencia a la recaída al suspender la droga. Aunque se han realizado estudios al respecto, no se ha encontrado superioridad de micofelonato sobre levamisol en el mantenimiento de la remisión,<sup>(20)</sup> tiene muy pocos efectos adversos, aunque es teratogénico y debe asesorarse adecuadamente a la mujer en fase reproductiva,<sup>(21)</sup> y no está claro hasta donde es efectivo para reducir la proteinuria y prevenir el declinar de la función renal.<sup>(17)</sup>

### **Anticuerpos monoclonales**

Se denominan monoclonales por ser producidos por un solo clon de células B. Todos los clones proceden de una sola célula madre. Es posible producir anticuerpos monoclonales que se unan específicamente con cualquier molécula con carácter antigénico.

Según su origen se producen cuatro tipos:

- Murinos: procedentes del ratón.
- Quiméricos: obtenidos del ratón pero humanizados mediante ingeniería genética.
- Humanizados: el 90 % del anticuerpo es de origen humano. El 10 % restante procede del ratón.
- Humanos: la totalidad del anticuerpo es de origen humano. El rechazo del sistema inmunológico es prácticamente inexistente.

Estos anticuerpos han sido utilizados en el tratamiento de distintas enfermedades, entre ellas, el síndrome nefrótico idiopático del niño.

### **Rituximab**

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico<sup>(22)</sup> dirigido contra los linfocitos B, que ha sido principalmente desarrollado para el tratamiento de enfermedades malignas hematológicas. Hay publicaciones favorables en casos de pacientes con SNCD que han obtenido remisiones prolongadas (más de 9 meses) con rituximab en conjunción con esteroides y tacrolimus. La dosis recomendada es 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal en administración intravenosa semanal y durante 4 semanas.<sup>(11)</sup>

Rituximab es seguro y bien tolerado por la mayoría de los pacientes. Sin embargo, ha estado asociado con reactivación del virus de la hepatitis B y leucoencefalopatía focal progresiva. También se ha asociado a eventos adversos serios en niños con SNRF y SNCD, incluyendo fibrosis pulmonar, neumonía por pneumocistis, colitis ulcerativa inmunomediada y agranulocitosis y se han registrado muertes debido a infección.<sup>(23)</sup>

*Kim* y otros, trataron 12 niños con SNCD durante 23,4+/-12,7 meses y solo uno recayó,<sup>(22)</sup> y *Kallas* y otros,<sup>(24)</sup> señalan que existe evidencia que apoya su eficacia y seguridad en niños con SNCD o SNRF para inducir remisiones prolongadas y reducir la exposición a esteroides y sus efectos colaterales, pero que en niños con SNCR la evidencia de efectos beneficiosos es menor.

Otros anticuerpos monoclonales también se han utilizado en el tratamiento del SN, pero fundamentalmente en SNCR, y con los mismos existe muy poca experiencia, por lo que los mencionaremos brevemente al abordar la terapéutica en este tipo de pacientes.

### **Alternativas terapéuticas en el síndrome nefrótico corticorresistente**

Se ha demostrado que aproximadamente 30 % de los niños con glomeruloesclerosis focal segmentaria idiopática (GFS) tiene respuesta inicial a los esteroides, pero después de varias recaídas dejan de responder (corticorresistencia tardía). Una baja respuesta al tratamiento con esteroides se ha descrito en pacientes con mutaciones del gen NPHS2 que codifica para la podocina podocitaria.<sup>(11)</sup>

En pacientes con GFS idiopática que responden al tratamiento inicial con esteroides se ha observado que 50 % puede permanecer en remisión completa, 25 % tiene remisión parcial y otro 25 % progresa a la resistencia esteroidea. La remisión completa en estos casos predice



una evolución favorable por largo tiempo, casi comparable a la que se ha observado en pacientes con lesión mínima (SNLM). En los pacientes con SNCR, los esteroides persisten como un importante componente de los esquemas alternativos propuestos, y por lo general son utilizados en combinación con antiproliferativos o inhibidores de la calcineurina.<sup>(11)</sup>

El SNCR es aún considerado una enfermedad seria, aunque el tratamiento con ciclosporina ha mejorado su evolución. Sin embargo, la duración del tratamiento en pacientes con causas genéticas es un problema en debate. Se ha demostrado que la ciclosporina es efectiva para el tratamiento de estos pacientes (SNCR), especialmente en los pocos casos de SNLM, y en los que tienen GFS por lo menos una respuesta parcial en la mayoría de los casos.<sup>(25)</sup>

Las guías clínicas publicadas en 2012 por KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcome*) recomiendan ciclosporina como primera línea de tratamiento de los SNCR.<sup>(12)</sup>

Está recomendado que los pacientes pediátricos reciban tratamiento por un período de 8 semanas para definir corticorresistencia. Si no hay respuesta a los esteroides debe realizarse biopsia renal. En estos pacientes el hallazgo de GFS es frecuente,<sup>(12)</sup> en el criterio para clasificar la corticorresistencia no existe consenso entre los integrantes de KDIGO en la actualidad.<sup>(10)</sup>

### **Ciclosporina**

En estudios realizados tanto en adultos como en niños se ha demostrado que el tratamiento con ciclosporina en asociación con prednisona tiene mayor efectividad que cuando se utiliza ciclosporina sola para inducir la remisión. El esquema de tratamiento del Hospital Infantil “Federico Gómez” de México<sup>(11)</sup> consiste en lo siguiente:

1. Prednisona: 30 mg/m<sup>2</sup>/día durante 4 semanas, continuando con 30 mg/m<sup>2</sup> en días alternos durante 5 meses.
2. Ciclosporina: 5-6 mg/kg/día (dividida en dos dosis) durante 12 meses (nivel sérico 100-150 ng/ml).
3. Inhibidores de la enzima convertidora.
4. Si el paciente recae, repetir el tratamiento. Con tacrolimus el esquema es igual al de ciclosporina.

### **Micofelonato mofetil**

Habitualmente se utiliza en asociación con prednisona o ciclosporina. En un estudio donde se combina micofelonato + dexametason,<sup>(11)</sup> se observó el siguiente resultado(Cuadro):

**Cuadro** - Resultados de *Velásquez-Jones L*<sup>(11)</sup>

<i>Resultados *</i>	<i>No.</i>	<i>%</i>
<i>Número de pacientes</i>	66	-
<i>Remisión completa</i>	6	-
<i>Remisión parcial</i>	16	-
<i>Remisión parcial o completa</i>	22	33
<i>Recaídas al suspender tratamiento</i>	4	18
<i>Remisión mantenida a los 78 meses</i>	17	77

\*Combina micofelonato + dexametasona.

## Anticuerpos monoclonales

### Rituximab

Este anticuerpo monoclonal murino humano anti-CD20 se ha utilizado en el tratamiento del SN. Hace más de 45 años se hipotetizó que el SN era producido por una disfunción del linfocito T.<sup>(26)</sup>

Las células B inducen la activación de las células T mediante el daño inmune anticuerpo independiente, expresa moléculas estimuladoras y citocinas, y mantienen la activación de las células T en las enfermedades autoinmunes. El tratamiento con rituximab produce depresión de las células B suprimiendo la interacción entre células B y T, lo que puede prevenir la recaída en el SN. Las células T reguladores (Treg) se han reportado afectadas en pacientes con SNLM, y se ha encontrado que las Treg inducen la remisión en el SN.<sup>(23)</sup>

Rituximab es un prometedor tratamiento para niños con SNCD/SNRF,<sup>(18)</sup> pero existen pocos reportes en los SNCR. *Takahashi* y otros,<sup>(27)</sup> lo consideran útil y seguro para el síndrome nefrótico refractario. *Jellouli* y otros,<sup>(28)</sup> lo consideran un tratamiento prometedor en el SNCR y *Gulati* y otros,<sup>(29)</sup> que trataron 33 pacientes con SNCR informan que 6 meses después del tratamiento con rituximab, 9 pacientes (27,7 %) estaban en completa remisión, y 21 en remisión parcial, pero 51,9 % no respondieron. Consideran que rituximab fue efectivo en inducir y mantener remisión en una proporción significativa de SNCR. Lo que sí está demostrado es que rituximab no cura el SN<sup>(27)</sup> y, algunos autores no lo recomiendan en el tratamiento del SNCR.<sup>(25)</sup>

### Ofatumumab

Ofatumumab otro anticuerpo monoclonal anti-CD20 humanizado, se refiere que puede ser un tratamiento efectivo en el niño con síndrome nefrótico refractario con GFS después del trasplante,<sup>(30)</sup> y que dosis bajas del anticuerpo pueden producir remisión en los niños con síndrome nefrótico refractario.<sup>(31)</sup>

La dosis y forma de utilización de ofatumumab es compleja.

Dosis:

- Primera dosis: 300 mg/m<sup>2</sup> en infusión intravenosa a 3,6 mg/hora (12 ml/hora).
- Segunda dosis: 1 000 mg/m<sup>2</sup> en infusión a 24 mg/hora (12 ml/hora).
- Tercera-duodécima dosis: 2 000 mg/m<sup>2</sup> en infusión intravenosa a 50 mg/hora (25 ml/hora).

Preparación: dosis de 300 mg:

- Eliminar 15 ml del frasco de suero fisiológico.
- Agregar 3 ampulas de ofatumumab de 5 ml/100 mg cada una.
- No mezclar el medicamento con ningún otro.
- Administrar utilizando bomba de infusión o set de administración.
- Comenzar la infusión antes de 12 horas de preparación.
- Descartar solución después de 24 horas.

### **Obinutuzumab**

Obinutuzumab es otro anticuerpo monoclonal anti-CD20. Se plantea que es mayor depletor de las células B que rituximab,<sup>(32)</sup> pero no existe experiencia en glomerulopatías.

El 26 de febrero de 2016, *Food Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos aprobó obinutuzumab en combinación con bendamustine para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular. La dosis recomendada es 100 mg por vía intravenosa los días 1, 8 y 15 (del ciclo 1) y los días 1 (de 2-6 ciclos de 28 días) y después cada 2 meses durante 2 años.

Bendamustine, es un quimioterápico utilizado en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica y el linfoma de Hodgkin.

### **Adalimumab**

Es un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra el factor de necrosis tumoral-alfa que dispara una respuesta autoinmune. Se hizo un estudio con adalimumab inyectado de forma subcutánea cada 2 semanas a una dosis de 24 mg/m<sup>2</sup> con dosis máxima de 40 mg durante 16 semanas (total, nueve dosis) en 10 pacientes con GFS con edades entre 2 y 41 años. Fue bien tolerado, sin efectos colaterales serios. Un paciente progresó a IRCt, cuatro pacientes redujeron el índice proteína/creatinina en orina y los seis pacientes restantes estabilizaron el filtrado glomerular.<sup>(33)</sup> Se está programando un estudio con el anticuerpo en pacientes con GFS resistente.<sup>(8)</sup>

### Fresolimumab

Es un anticuerpo completamente humano e inhibe la actividad del factor transformador del crecimiento (TGF-B).<sup>(8)</sup> *Trachtman* y otros,<sup>(34)</sup> trataron 16 pacientes, 4 con cada nivel de dosis (1-4 mg/kg). De los 16 pacientes, 9 (4 del grupo de 1 mg, 2 del grupo de 2 mg y 3 del grupo de 4 mg/kg) tenían niveles detectables de fresolimumab a los 112 días de su administración, lo que demuestra la seguridad y tolerabilidad de una sola dosis del anticuerpo hasta de 4 mg/kg. Además, notifican remisión completa en uno de los pacientes y en dos remisión parcial de la proteinuria. *Han* y *Kim* señalan que se necesitan estudios futuros para confirmar la eficacia de fresolimumab.<sup>(8)</sup>

## Otras propuestas de tratamiento

### Galactosa

La galactosa es un monosacárido y tiene la misma fórmula de la glucosa, es decir C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>. Es similar a la glucosa en su estructura y se diferencia solamente por la posición de un grupo hidroxilo. Esta diferencia sin embargo, le da a la galactosa diferentes propiedades químicas y bioquímicas que difieren de las de la glucosa.<sup>(35)</sup>

En 2008, *Savin* y otros,<sup>(36)</sup> detectaron que la administración intravenosa de galactosa reducía significativamente la permeabilidad de la albumina en glomérulos de ratas incubados con suero de pacientes con GFS recurrente. Estos autores propusieron que el factor de permeabilidad gana acceso al podocito por su fijación al glicocalix glomerular. De esa forma la galactosa bloquea la unión entre factor de permeabilidad y el podocito y el complejo factor-galactosa es removido por receptores específicos en el hígado y otros tejidos.<sup>(36)</sup>

Se han publicado casos que sugieren algún efecto terapéutico de la galactosa.

*De Smet* y otros,<sup>(37)</sup> presentan a un adulto de 48 años con SNLM que fue resistente a múltiples drogas. Se le administró galactosa oral y la proteinuria descendió de 4,5 a 0,56 gramos en 24 horas y la creatinina se mantuvo estable. En este caso se demostró remisión estable de la proteinuria durante 3 años.

*Sgambat* y otros,<sup>(38)</sup> realizaron un estudio prospectivo para evaluar la eficacia de la galactosa en 7 pacientes pediátricos con diagnóstico de SNCR idiopático y distintos tipos de lesión en la biopsia. Los pacientes recibieron galactosa oral durante 16 semanas y en los 2 pacientes con recurrencia de GFS postrasplante se observó mejoría y en los 5 restantes con riñón nativo no se observó mejoría de la proteinuria.

La galactosa se ha propuesto como un nuevo tratamiento del SN con GFS debido a su unión al factor de permeabilidad circulante, y la disminución de su activación.<sup>(36,39)</sup> Hay resultados de respuestas parciales en pacientes que no han respondido a otros tratamientos.<sup>(40)</sup> La dosis propuesta y utilizada es de 0,20 g (200 mg)/kg oral dos veces al día como tratamiento alternativo no tóxico en el SNCR.<sup>(8)</sup>

Los estudios realizados hasta ahora, aunque registran disminución de la proteinuria,<sup>(41)</sup> por lo general no son tan halagüeños.<sup>(42)</sup>

El tratamiento con galactosa ha demostrado reducción de la proteinuria en pacientes con GFS idiopática, pero se necesitan más estudios para poder considerarla como un tratamiento alternativo.<sup>(41)</sup>

### ACTH

En 1952, *Barnett* y otros,<sup>(43)</sup> informaron el estudio de la hormona adrenocorticotropica (ACTH) en el tratamiento de niños con SN, y en los últimos 20 años se ha incrementado el uso de ACTH en gel en estos casos.<sup>(17)</sup> *Hogan* y otros,<sup>(44)</sup> informan los resultados de 24 adultos tratados con gel de ACTH. De estos pacientes 29 % presentaron remisión. Aunque la respuesta al gel de ACTH fue baja, los autores consideran que este tratamiento es una opción terapéutica útil en pacientes con SNCR.

### Mizoribine

Mizoribine inhibe la inosinamonofosfato sintetasa y guanosina monofosfato sintetasa, lo que produce una inhibición de la síntesis de ADN y la división celular. Mizoribine tiene menos efectos colaterales que azatioprina que también inhibe una enzima requerida para la síntesis de ADN. Aunque el mecanismo de acción de mizoribine es similar al de la azatioprina -que

ha sido más utilizada- y micofelonato mofetil, existen pocos datos sobre su efectividad en el mantenimiento de la remisión del síndrome nefrótico.<sup>(8)</sup> Sin embargo, existen series japonesa de casos que plantean tratamiento satisfactorio con terapéutica combinada utilizando mizoribine, tacrolimus o plasmaféresis en niños con síndrome nefrótico refractario.<sup>(45,46)</sup> Mizoribine debe administrarse en una sola dosis de 0,3 mg/kg antes del desayuno.<sup>(8,45)</sup> A pesar de todos los avances en el tratamiento del síndrome nefrótico desde el descubrimiento de los esteroides, antibióticos, diuréticos e inmunosupresores, en la actualidad no sabemos exactamente cuál es el mejor tratamiento en las formas resistentes del síndrome nefrótico idiopático.<sup>(47)</sup>

### Consideraciones finales

Tenemos diferentes opciones de tratamiento para el SNRF, SNCD y SNCR, pero ninguna nos garantiza la curación del paciente, y la decisión es retadora para el médico que siempre debe contar con el consentimiento informado para el uso de estas drogas que no nos permiten asegurar la respuesta, y es necesario tener en cuenta que “no existen enfermedades, sino enfermos” y que en ocasiones, pacientes nefróticos con el mismo cuadro clínico inicial y semejante lesión glomerular tienen distinta forma de respuesta al tratamiento.

### Referencias bibliográficas

1. Cil O, Perwad F. Monogenic causes of proteinuria in children. *Front Med*. 2018; 5:e2551. doi: <http://doi.org/10.3389/fmed.2018.00055>
2. Nandi M, Mandal SK, Samanta M, Majdi A, Efficacy of mycophenolate mofetil as remission maintaining agent in idiopathic nephrotic children. *Indian J Nephrol*. 2019;29:34-41.
3. Trautman A, Schnsdt S, Lipska-Zierkiewics BS, Bodria A, Ozaltin F, Emma F, *et al*. Long-term outcome of steroid-resistant nephrotic syndrome in children, *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:3055-65.
4. Cattran DCP. Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis*. 1998;32:72-9.

5. Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, Gbadagesin R, Lin J, Hasselbacher K, *et al.* Nephrotic syndrome in the first year of life: Two thirds of cases are caused by mutation in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1 and LAMB2). *Pediatrics*. 2007;119:e907-19.
6. McCaffrey J, Lennon R, Webb NJA, The non-immunosuppressive management of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2016;31:1383-402.
7. Ehrlich JH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Eur J Pediatr*. 1993;152:357-61.
8. Han K, Kim SH. Recent advances in treatments of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Bio Med Int*. 2016;2016:3053706. doi:10.1155/2016/3053706.  
Epub: 2016 Apr 18.
9. Sethna CB, Gipson DS. Treatment of FSGS in children. *Arch Chron Kidney Dis*. 2014;21:194-9.
10. Rovin BH, Caster DJ, Cattran DC, Gibson KL, Hogan JJ, Moeller MS, *et al.* Management and treatment of glomerular diseases (Part 2): Conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2019;95:281-95.
11. Velásquez-Jones L. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children (English edition). *Bol Med Hosp Inf Mex*. 2014;71:315-27.
12. KDIGO, Clinical practice guidelines for glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2012 (Suppl 2):139-74.
13. Baltar Martin JM, Ortega F.,Ciclofosfamida en glomerulonefritis primarias y secundarias. *Nephroplus*. 2002;3:9-15.
14. Ballona Chambergo R. Inhibidores de la calcineurina: Una alternativa en el tratamiento inmunosupresor.,*Dermatol Peruana*. 2003;13:121-3.
15. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. Minimal change Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:332-45.
16. Kengne-Wafo S, Massella L, Diomedi-Camassei F, Giavinti A, Vivarelli M, Greco M, *et al.* Risk factors for cyclosporine A nephrotoxicity in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1409-16.
17. Nishi S, Ubara Y, Utsunomiya Y, Okada K, Obata Y, Kai H, *et al.* Evidence-based clinical practice for nephrotic syndrome 2014. *Clin Exp Nephrol*. 2016;20:342-70.
18. Ehren R, Benz MR, Doetsch J, Fichtner A, Gallerman J, Haffner D, *et al.* Initial treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome in children with mycophenolate mofetil versus

prednisone: Protocol for a randomized controlled multicenter trial (INTENT Study). *BMJ Open*. M2018;e24882. doi:10.1136/bmjopen,2018-014882.

19. Sandoval D, Poveda R, Draibe J, Perez-Oller C, Diaz M, Ballarin J, *et al*. Efficacy of mycophenolate mofetil in adults with steroid-dependent/frequent relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Kidney J*. 2017;10:632-8.

20. Sinha A, Paraswani M, Gomal P, Hari P, Bagga A. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus levamisol in frequent relapsing nephrotic syndrome: An open-label randomized controlled trial. *Kidney Int*. 2019;95:210-8.

21. Querfeld U, Webber LT. Mycophenolate mofetil for sustained remission in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2018;33:2253-5.

22. Kim SH, Lim TJ, Song JY, Kim SY. Effects of Rituximab including long-term maintenance therapy in children with nephrotic syndrome in a single center of Korea. *Child Kidney Dis*. 2018;22:1-6.

23. Iijima K, Sako M, Nozu K. Rituximab for nephrotic syndrome in children. *Clin Exp Nephrol*. 2017;21:193-202.

24. Kallas M, Smoyer WE, Mahan US. Rituximab use in the management of childhood nephrotic syndrome. *Front Pediatr*. 2020;7:178. doi: [10.3389/fped.2019.00178](https://doi.org/10.3389/fped.2019.00178)  
Epub: 2019 May.

25. Lombel RM, Hodson EM, Gipson DS. Treatment of steroid resistant nephrotic syndrome in children: New Guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:409-14.

26. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipid nephrosis: A disorder of T-cell. *Lancet*. 1974;2:556-60.

27. Takahashi T, Okamoto T, Sato Y, Amazaki T, Hamashi A, Aomagi H, *et al*. Periodically repeated rituximab administration in children with refractory nephrotic syndrome: 2 year multicenter observation study. *Pediatr Nephrol*. 2019;34:87-96.

28. Jellouli M, Charfi R, Maales B, Mahfoud A, Trabesi S, Gargah T. Rituximab in the management of pediatric steroid-resistant and dependent nephrotic syndrome: A systematic review. *J Pediatr*. 2018,197:191-7.

29. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, Hari P, Dinda AK, Sharma S, *et al*. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and dependent nephrotic syndrome: Multicenter report. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:2207-12.



30. Wang GS, Liverman RS, Garro R, George RP, Glumova A, Karp A, *et al.* Ofatumumab for the treatment of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2017;32:835-41.
31. Bonnani A, Rossi R, Murtas C, Ghicgen M. Low dose ofatumumab for resistant nephrotic syndrome. *BMJ Case Rep.* 2015. doi:10.1136/bcr-2015-210208. Epub: 16 sept 2015.
32. Choi J, Jordan S, Vo A. First experience with rituximab (type II anti-CD20) in patients with treatment-resistant glomerulonephritis disease and antibody mediated rejection. *Am J Transplant.* 2016 [acceso 28/08/2019.];16(Suppl3). Disponible en: <https://actcmeeingabstract/first-experience-with-obitumumab-type-anti-cd20-in-patients-with-treatment-resistant-glomerular-disease-and-antibody-mediated-rejection>
33. Joy MS, Gipson DS, Powell L, MacHardy K, Jennette JC, Vento S, *et al.* Phase 1 trial of aladimumab in focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). Report of of the FONT (Novel Therapies for Resistant FSGS Syndrome Study Group. *Am J Kidney Dis.* 2010;55:55-60.
34. Trachtman H, Fervenza FC, Gipson DS, Heering P, Jayne DRW, Peters H, *et al.* A phase I, single-dose study of fresolimumab: an anti TGF-B antibody, in treatment-resistant primary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2011;79:1236-43.
35. Williams CA. *Encyclopedia of food sciences and nutrition*, 2nd ed. Cambridge, Massachusetts: Academic Press, Book & E-Book; 2003.
36. Savin VJ, McCarthy ET, Sharma R, Charba D, Sharma M. Galactose binds to focal segmental glomerulosclerosis permeability factor-associated and inhibits its activity. *Transl Res.* 2008;151:288-92.
37. De Smet E, Rious JP, Ammann H, Deziel C, Querin S, FSGS permeability factor-associated nephrotic syndrome remission after oral galactose therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:2938-40.
38. Sgambat K, Banks M, Moudgil A. Effect of galactose on glomerular permeability and proteinuria in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:2131-5.
39. Kopac M. Nephrotic syndrome in children - present state and future perspectives. *J Nephrol Res.* 2018;4:139-45.
40. Kopac M, Meglic A, Rus RR. Partial remission of resistant nephrotic syndrome after oral galactose therapy. *Ther Arher Dial.* 2010;15:269-72.
41. Mishra OP, Singh AK, Pohl M, Kumar G. Oral galactose in children with focal segmental glomerulosclerosis: A novel adjunct therapy. *Clin Kidney J.* 2014;7:83-5.

42. Robson K, Hill P, Longsford D, Dwyer K, Langham R. Galactose therapy reduces proteinuria patients with recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation. *Nephrology (Carlton)*. 2015;(suppl 1):13-6. doi:10.1111/nep724.72.
43. Barnett HL, Forman CW, McNamara H, McCroy WW, Rapoport M, Michie R, *et al*. The effect of adrenocorticotrophic hormone in children with nephrotic syndrome. II. Physiological observation on discrete kidney functions and plasma volume. *J Clin Invest*. 1952;30:227-35.
44. Hogan HC, Bomback AS, Mehta K, Canetta PA, Rao M, Appel GB, *et al*. Treatment of idiopathic FSGS with adrecorticotrophic hormone gel. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:2072-8.
45. Imaizumi T, Kawasaki Y, Matsuvra H. Efficacy of steroid pulse, plasmapheresis, and mizoribine in a patient with focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol*. 2007;22:1215-7.
46. Aizagua Y, Yashiro T, Tsuruga K, Watanabe S, Okie K, Ito E, Novel multidrug therapy for children with cyclosporine-resistant or- intolerant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2011;26:1255-61.
47. Pal A, Kaskel F. History of nephrotic syndrome and evolution of its treatment. *Front Pediatr*. 2016;4:56. doi:10.3389/fped.2016.00056.

### **Conflicto de intereses**

El autor declara que no existe conflicto de intereses.