

Tratamiento con ciclosporina del síndrome nefrótico asociado a glomerulonefritis por hialinosis segmentaria y focal

M. A. Frutos, M. Cabello, M. González-Molina, G. Martín-Reyes, B. Ramos y E. López de Novales
Servicio de Nefrología. Hospital Carlos Haya. Málaga.

RESUMEN

Se estudia durante seis meses la respuesta clínica y analítica de cinco pacientes con síndrome nefrótico por hialinosis segmentaria y focal (HSF) sin reflujo vesicoureteral que recibieron ciclosporina A (CsA). Durante este período un paciente abandonó el tratamiento a los tres meses por progresión de la insuficiencia renal e hiperpotasemia. Los cuatro restantes toleraron bien la medicación, presentando todos un moderado deterioro de la función renal, pasando el aclaramiento de creatinina de $82,5 \pm 13,0$ a $63,2 \pm 12,5$ ml/min. ($p < 0,05$), que fue reversible tras suspender la CsA. La proteinuria disminuyó en un 38 % (NS), cifra que pensamos se relaciona con la disminución del filtrado glomerular; dos meses después de la suspensión de la CsA, el filtrado glomerular se había recuperado, manteniéndose la proteinuria en un rango similar al conseguido durante la administración de CsA. No se observó agravamiento de HTA ni otros efectos secundarios importantes.

De nuestro estudio creemos que se puede deducir la ausencia de utilidad de CsA a corto plazo en la HSF, no descartando que modificaciones en cuanto a tiempo y dosis pudieran conseguir algún tipo de beneficio a largo plazo sobre la evolución de esta glomerulonefritis.

Palabras clave: **Ciclosporina. Síndrome nefrótico. Proteinuria. Hialinosis segmentaria y focal.**

CYCLOSPORIN: A TREATMENT OF PATIENTS WITH NEPHROTIC SYNDROME SECONDARY TO FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS SUMMARY

We initiated a prospective study of the efficacy of cyclosporine A (CsA) in the nephrotic syndrome secondary to focal segmental glomerulosclerosis. There were five patients (2 M, 3 F) with a mean age of 40. (range 24-65). All of them with nephrotic range proteinuria, received CsA during a six month period, initially 6 mg/Kg divided into two doses and adapted individually every other week depending on levels of CsA in total blood measured by RIA and maintained between 200-800 ng/ml.

All except one had normal renal function initially. This patient with reduced clearance creatinine (CICr) abandoned the treatment at three months due to progressive CICr reduction and hyperkalemia. Each of the other 4 patients tolerated CsA well but showed a decrease in the CICr from 82.5 ± 12.5 to 63.2 ± 12.5 ($p < 0.05$) that returned to baseline when CsA was discontinued. Urinary protein excretion decreased by 38 % (NS) a figure that we think was related to a decline of renal

Correspondencia: Dr. Miguel A. de Frutos Sanz.
Servicio de Nefrología.
Hospital Carlos Haya.
29010 Málaga.

Recibido: 10-XII-87.
Aceptado: 24-II-88.

function but two months after discontinuation of CsA the reduction of proteinuria was significantly maintained with respect to the basal level. No problems were observed with blood pressure control and no other secondary effects were detected.

We conclude that CsA in focal segmental glomerulosclerosis produced a reversible reduction in renal function and moderate reduction in proteinuria that is maintained after stopping the drug. Further controlled trials are warranted on the basis of this finding to determine the value of CsA in this class of glomerulonephritis.

Key words: Cyclosporin A. Nephrotic syndrome. Proteinuria. Focal segmental glomerulosclerosis.

Introducción

Desde hace más de treinta años se vienen utilizando esteroides e inmunosupresores en el tratamiento de síndromes nefróticos (SN) secundarios a diferentes formas de glomerulonefritis, pero poco se ha evolucionado en este período, porque sigue sin conocerse la fisiopatología de estas enfermedades, si bien la sospecha de alteraciones en la autoinmunidad parece cada vez más definida¹.

En el caso de las glomerulonefritis por cambios mínimos y en la hialinosis segmentaria y focal (HSF), continuamos en la duda de si son dos procesos diferentes o dos caras de la misma enfermedad². El tratamiento con esteroides ha sido y lo es hoy día el más utilizado, con excelentes resultados en los síndromes nefróticos por GN de cambios mínimos (GNCM), no siendo frecuente su utilización en la HSF dada su escasa eficacia, sobre todo en adultos.

Desde el descubrimiento de la ciclosporina A (CsA) se ha venido comunicando su utilidad en trasplantes de órganos fundamentalmente, siendo más reciente su uso en enfermedades con conocida o presumida etiología autoinmune³. En esta línea, diversos grupos están actualmente interesados en el tratamiento con CsA del SN corticorresistente o corticoddependiente secundario a GNCM y por HSF, entre otros⁴⁻⁶.

El propósito de este estudio prospectivo es el de analizar la utilidad de la CsA en el tratamiento de pacientes con SN secundario a HSF.

Pacientes y métodos

Se estudian cinco pacientes (dos varones y tres hembras) de veinticuatro y sesenta y cinco años (media, 40,0), todos diagnosticados de HSF mediante biopsia renal, sin reflujo vesicoureteral. La evolución de su enfermedad renal osciló entre veinticuatro a setenta meses (media, 46,4 meses) y tres de ellos habían recibido tratamiento con esteroides a dosis 1,5

mg/kg. en el momento del diagnóstico de su enfermedad, sin respuesta apreciable. Ninguno había recibido tratamiento con esteroides, inmunosupresores ni antiagregantes plaquetarios al menos seis meses antes. Cuatro recibían antihipertensivos (dos, captopril; uno, betabloqueantes, y uno, captopril + betabloqueantes). La mayoría seguía dieta rica en proteínas, con restricción de sal y diuréticos de asa. Sólo uno de los enfermos presentaba insuficiencia renal importante al iniciar el tratamiento con CsA.

En tres pacientes se descartó trombosis de venas renales y cava, mediante ecografía con técnica Doppler, y en uno se realizó además cavografía y venografía.

Tras explicación detallada de los objetivos del estudio y obtener su consentimiento, se determinaron en tres ocasiones, con un intervalo de un mes, proteinuria de veinticuatro horas, aclaramiento de creatinina (CICr) y electrolitos en sangre y orina, que fueron utilizados como valores basales.

Durante seis meses se les administró por vía oral CsA a dosis iniciales de 6 mg/kg. divididas en dos tomas y modificadas individualmente para mantener niveles de CsA en sangre total de 200-800 ng/ml., realizados mensualmente.

Tras estos seis meses, se les estudió dos meses más sin CsA.

Resultados

En la tabla I quedan reflejadas las variaciones de algunos parámetros estudiados en cuatro momentos distintos, prescindiendo del caso 5, que no completó el tiempo de estudio.

La figura 1 muestra las variaciones individuales de creatinina y proteinuria durante los seis meses de estudio.

En todos los pacientes la función renal, valorada por Cr y CICr, experimentó un significativo descenso, sin ninguna sintomatología acompañante, circunstancia que ha influido, sin duda, en el moderado des-

Tabla 1. Valores medios de los parámetros analizados durante el estudio

	Basal	3 meses	6 meses	Post-CyA
Cr (mg/dl.)	1,1 ± 0,25	1,45 ± 0,2	1,59 ± 0,3 *	1,25 ± 0,3
ClCr (ml/min.)	82,5 ± 13	67,7 ± 14,8	63,2 ± 12,5 *	76,6 ± 11,5
Prot. (g/día)	10,6 ± 3,5	10,4 ± 8,3	6,6 ± 2,7	5,5 ± 2,9 *
CyA (ng/ml.)	—	530 ± 107	539 ± 93	—

No se ha contabilizado el caso 5 con IR avanzada al inicio.

* p < 0,05.

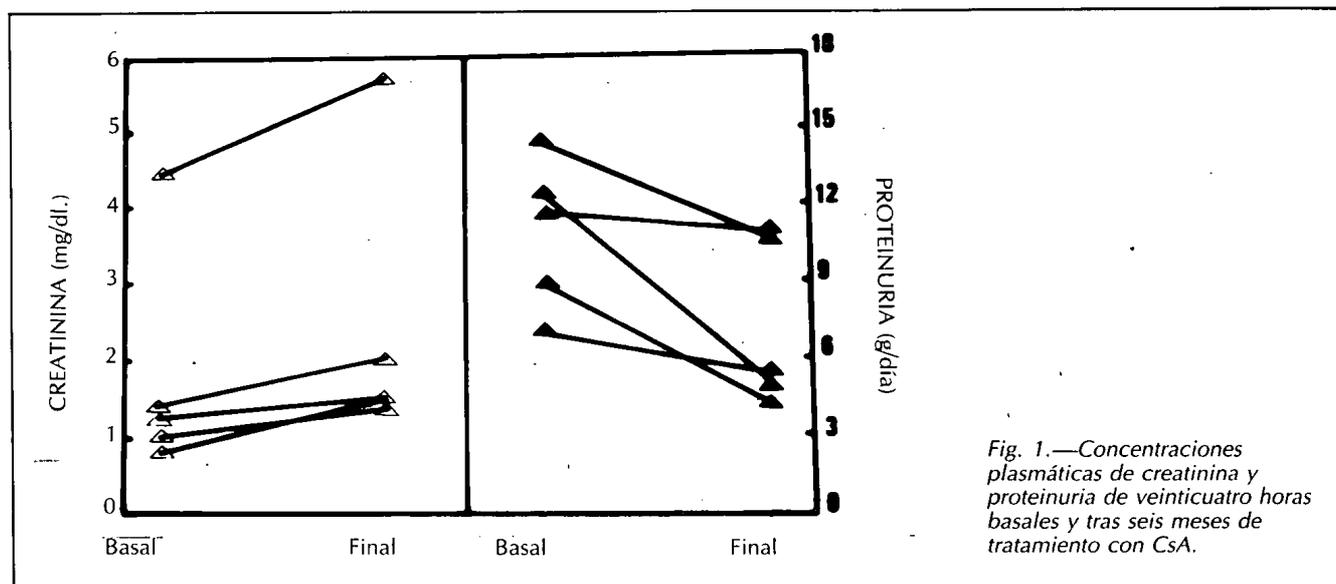


Fig. 1.—Concentraciones plasmáticas de creatinina y proteinuria de veinticuatro horas basales y tras seis meses de tratamiento con CsA.

censo de la proteinuria. La Cr y ClCr se recuperaron a los niveles basales tras la retirada de la CsA. También se recuperó así en el 5, que sólo recibió CsA durante tres meses cuando se suspendió, por alcanzar cifras muy elevadas de Cr y potasio. Las concentraciones plasmáticas de electrolitos, colesterol, triglicéridos y electrolitos en orina no se modificaron significativamente en los cuatro pacientes, con función renal normal al inicio.

La TA se mantuvo controlada en todos los pacientes, sin necesidad de modificar las dosis de medicación antihipertensiva.

Entre los efectos secundarios destacan: un paciente con parestesias en extremidades superiores, pese a mantener niveles de CsA en sangre total de 700 ng/ml., y que desaparecieron al reducir discretamente la dosis. Dos pacientes desarrollaron hipertricosis moderada.

Comentarios

Algunos datos permiten establecer una relación entre la proteinuria presente en algunos tipos de glomerulonefritis y la producción de una linfoquina responsable de un incremento en la permeabilidad glome-

ular a las proteínas¹. La CsA parece que ejerce su principal acción inhibiendo la secreción de interleukina-2 y de gammainterferón por los linfocitos T activados². Estos conocimientos han llevado a diferentes grupos a utilizar esta droga en el tratamiento de síndromes nefróticos por GNCM y por HSF. La mayoría de los estudios son series cortas, con enfermos poco seleccionados y en los que la definición de corticorresistencia o corticodependencia no son uniformes. Algunos autores utilizan la CsA de forma aislada y otros asociada a pequeñas dosis de prednisona^{8,9}.

Los mejores efectos se han señalado en niños con GNCM, consiguiendo en general remisión completa de la proteinuria¹⁰⁻¹², pero con recidivas tras la suspensión del tratamiento.

Nuestros resultados señalan que el tratamiento con CsA en dosis similares a las usadas en trasplante de órganos, a pacientes con SN por HSF, provoca una reducción significativa del filtrado glomerular y en menor grado de la proteinuria, circunstancia que creemos puede estar relacionada. No podemos negar un posible efecto beneficioso si consideramos que esta reducción de la proteinuria se mantiene dos meses después de la suspensión de la CsA y cuando ya el filtrado glomerular se ha restablecido a valores si-

milares a los iniciales, pero moviéndonos dentro de un rango de proteinuria elevado, sin llegar a remisión parcial, por lo que creemos poco probable que un descenso de esa cuantía sea muy valorable.

Parece existir una buena correlación entre la respuesta a la CsA y a la inicial con esteroides; la mayoría de los niños con SN corticosensible respondieron al tratamiento con CsA, en tanto que sólo el 30 % de los corticorresistentes respondieron a la CsA, sin encontrar diferencias en el comportamiento de la GNCM o en la HSF¹³.

En estudios realizados en adultos se ha observado una buena respuesta en 18/19 casos, que apareció alrededor de las seis semanas de tratamiento, con disminución de la proteinuria y los edemas y recidivando entre tres y cuarenta y dos días después de suspender el tratamiento⁶.

El estudio cooperativo de la Sociedad Francesa de Nefrología¹⁴ estudia 45 enfermos, de ellos 22 con GNCM, destacando en 11 remisión completa, en cuatro remisión parcial y en siete fracasos (algunos desarrollaron insuficiencia renal). Los 23 pacientes restantes con HSF y en ellos solamente cuatro alcanzaron remisión completa, nueve remisión parcial y 10 fracasos (cuatro por efectos secundarios).

Estos resultados no parecen confirmar con seguridad la utilidad de la CsA en el SN por GNCM y HSF. Parece que los resultados son mejores en la primera que en la segunda enfermedad y ello podría abonar la tesis de que son dos procesos diferentes.

Recientes comunicaciones con experiencias no publicadas refieren resultados discordantes, pero en general están de acuerdo en la diferente respuesta de las GNCM y HSF y en la ausencia de efecto si existe insuficiencia renal previa, con empeoramiento de la función renal¹⁵⁻¹⁷.

En relación con la dosificación y biodisponibilidad de la CsA, nuestros pacientes nefróticos no se diferenciaron de los enfermos con trasplante renal.

La disminución transitoria y reversible del CICr, que presentaron todos los pacientes incluidos en este estudio, habría que valorarla a través de un mecanismo funcional por vasoconstricción renal mediada por el sistema simpático, sin que esta nefrotoxicidad conduzca a lesiones permanentes, al recuperarse el filtrado glomerular en todos los pacientes, tras la suspensión de la CsA; fenómeno frecuente en pacientes trasplantados.

Concluimos la necesidad de estudios clínicos más amplios y prolongados para valorar con seguridad el posible efecto beneficioso a largo plazo.

Bibliografía

1. Shalhoub RJ: Pathogenesis of lipoid nephrosis: A disorder of T-cell function. *Lancet* ii:556-560, 1974.
2. Habib R, Churg J, Bernstein J, Cameron JS, Cohen AH, Gagnadoux MF y Lewis EJ: Minimal change disease, mesangial proliferative glomerulonephritis and focal sclerosis: individual entities or a spectrum of disease? En Robinson RR, *Nephrology (Proceedings of the 9th Congress of Nephrology)*, Springer-Verlag, 634-644, 1984.
3. Schindler R: Cyclosporin in autoimmune diseases. Berlín. Springer-Verlag, 1985.
4. Lagrue G, Laurent J, Belghiti D y Robeva R: Cyclosporin and idiopathic nephrotic syndrome. *Lancet* ii:692-693, 1986.
5. Meyrier A, Simon P, Perret G y Condamin-Meyrier MC: Use of cyclosporin in idiopathic corticosteroid resistant or corticoid dependent nephrotic syndrome (minimal change glomerulopathy and focal-segmental hyalinosis). En Schindler R, *Cyclosporin in autoimmune diseases*. Berlín, Springer-Verlag, 316-322, 1985.
6. Meyrier A, Simon P, Perret G y Condamin-Meyrier MC: Remission of idiopathic nephrotic syndrome after treatment with cyclosporin A. *Br Med J* 292:789-792, 1986.
7. Borel JF y Ryffel B: The mechanism of action of cyclosporin. A continuing puzzle. En Schindler R, *Cyclosporin in autoimmune disease*. Springer-Verlag, 24-32, 1985.
8. Sreepada Rao TK y Friedman EA: Prospective trial of cyclosporine (CyA) in refractory nephrotic syndrome in adults: Preliminary findings. *Kidney Int* 31:214, 1987.
9. Cattran DC, Dosssetor J, Keown P, Stiller C, Halloran P y Clark WF: Cyclosporine (Cy) treatment of patients with glomerulonephritis (GN). *Kidney Int* 29:182, 1986.
10. Hoyer PF, Krull F y Brodehl J: Cyclosporin in frequently relapsing minimal change nephrotic syndrome. *Lancet* ii:335, 1986.
11. Capodicasa G, De Santo NG, Nuzzi F y Giordano C: Cyclosporine A in nephrotic syndrome of childhood. A 14 month experience. *Int J Pediatr Nephrol* 7:69-72, 1986.
12. Tejani A, Butt K, Khawar R, Suthabthuran M, Rosenthal CJ, Tachtman H y Fusi M: Cyclosporine induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 29:206, 1985.
13. Niaudet P, Habib R, Gagnadoux MF, Tte MJ y Broyer M: Traitement des nephroses graves chez l'enfant. En *Actualites nephrologiques de l'hôpital Necker*. Flammarion. París, 141-160, 1987.
14. Meyrier A y Simon P: Traitement des syndromes nefrotiques corticosteroids résistants de l'adulte. Lesions glomerulaires minimales et hyalinose segmentaire et focale. En *Actualites Nephrologiques de l'hôpital Necker*. Flammarion. París, 121-140, 1987.
15. Heule H y Reutter FW: Treatment of severe nephrotic syndrome unresponsive to corticosteroids with cyclosporin A. Abstract of XXIVth Congress of the EDTA, Berlín, pág. 32, 1987.
16. Khn K, Futerova M, Brunkhorst R, Cullen PC, Koch KM, Wonnigeit K y Helmchen U: Cyclosporin A therapy in adult patients with minimal change nephropathy and focal sclerosis. Abstract of XXIVth Congress of the EDTA, Berlín, pág. 35, 1987.
17. Van Damme-Lombaerts R, Van Herck K, Proesmans W, Legius E y Van Dyck M: Cyclosporine in corticoid dependent and corticoid resistant nephrotic syndrome in children. Abstract of XXIVth Congress of the EDTA, Berlín, pág. 48, 1987.