



EDITORIAL

Tratamiento del síndrome nefrótico del niño en los inicios del siglo XXI

J. Simón e I. Zamora

Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil La Fe. Valencia.

El término síndrome nefrótico (SN) define una condición caracterizada por severa proteinuria (> 40 mg/m²/día) e hipoalbuminemia ($< 2,5$ g/dl). Puede ser primario o secundario a una enfermedad sistémica.

Refiriéndonos exclusivamente al SN primario o idiopático, es una enfermedad frecuente en el niño, con un pico de incidencia entre 2-6 años, característicamente buen respondedor al tratamiento corticoideo pero con un elevado índice de recaídas. Histológicamente engloba distintos substratos: glomerulonefritis mínima (LM), glomerulonefritis mesangial (GM) y glomerulonefritis segmentaria focal (GSF). Aun considerando la importancia del substrato histológico, el mejor índice pronóstico de la enfermedad es la respuesta al tratamiento, condicionada en gran parte por la histología.

Los objetivos del tratamiento en el síndrome nefrótico son: 1) obtener su remisión lo más precozmente posible; 2) disminuir el número de recaídas evolutivas, y 3) evitar o disminuir la iatrogenia de las terapéuticas empleadas.

En este sentido, el tratamiento debe plantearse de forma protocolizada, evolutivamente según el comportamiento de cada paciente y priorizando las fármacos con menor potencial tóxico. Históricamente el tratamiento inicial en el SN del niño ha sido y sigue siendo la corticoterapia, cuyas dosis y tiempo de administración fueron establecidos ya en 1978 por el Estudio Internacional de las Enfermedades Renales del Niño (ISKDC)¹. Igualmente se unificaron los criterios de remisión, recaída y comportamiento como recaídas infrecuentes (RI), corticodependiente (SNCD) y corticorresistente (SNCR).

Aun cuando otras escuelas, fundamentalmente la francesa, preconizan pautas más prolongadas de cor-

ticoterapia en el tratamiento inicial dirigidas a disminuir la frecuencia de las recaídas, su aportación en término beneficio/riesgo no resultan relevantes.

Con el protocolo del ISKDC: 4 semanas de prednisona diaria (60 mg/m²) seguido de 4 semanas de prednisona alterna (40 mg/m²/48 h), se obtiene remisión en 80-90% de los casos. La variabilidad en los porcentajes de remisión en distintas series publicadas, están más en dependencia de la selección de pacientes estudiada que a un distinto comportamiento según zonas geográficas.

En este sentido, en nuestra experiencia sobre un total de 351 niños con SN observamos 12% de corticorresistentes en la población procedente de nuestra área sanitaria, elevándose hasta un 32% en los casos remitidos desde otros hospitales.

Este elevado porcentaje de corticosensibilidad, reflejo de ser la LM la lesión histológica mayoritaria en niños, puede eventualmente modificarse en un futuro, si se confirma la actual percepción del cambio histológico observado en los últimos años²⁻⁴ con incremento porcentual de la GSF tanto en niños como en adultos.

La corticorresistencia conlleva un elevado riesgo de evolución a la insuficiencia renal cuando se mantiene el SN activo, ello hace que en estos casos se valoren modificaciones al esquema terapéutico del ISKDC en la primera manifestación, sin que hasta la actualidad exista un total consenso⁵. Desde 1985, nosotros administramos adicionalmente a las 8 semanas de prednisona oral, 3 «bolus» de metilprednisona antes de confirmar la corticorresistencia. En la actualidad diversos autores han demostrado la eficacia de prolongar el tratamiento esteroideo en días alternos durante 6 meses; con ello se obtiene un porcentaje adicional de respuesta a los corticoides en los pacientes con corticorresistencia inicial. Las alternativas terapéuticas tras esta primera fase dependerán del comportamiento evolutivo: CR, RI o CD.

En los casos que evolucionan como RI el tratamiento de las recaídas fue también protocolizado por el ISKDC: prednisona 60 mg/m²/día hasta la

Correspondencia: Dr. D. José Simón
Servicio de Nefrología
Hospital Infantil La Fe
Avda. Campanar, 21
46009 Valencia
E-mail: simon_jos@gva.es

obtención de remisión, seguido de 4 semanas de prednisona alterna 40 mg/m²/48 h. De forma distinta a lo que se observa en la primera manifestación, la prolongación del tratamiento corticoideo en las recaídas no minora su incidencia posterior.

Si el tratamiento inicial del SN en niños esta bien protocolizado y consensuado, no ocurre lo mismo ante la corticodependencia o corticorresistencia, más aun desde la incorporación de nuevos inmunosupresores dirigidos a reducir la dosis de corticoides por su potencial iatrogenia en los SNCD, o a inducir la remisión total o parcial en los SNCR.

Tanto la *ciclofosfamida* como el *clorambucil* vienen siendo utilizados desde hace décadas en los SNCD con resultados satisfactorios, aunque variables según las series. Ambos fármacos han mostrado su beneficio sin riesgos de toxicidad a las dosis y tiempos preconizados —que no sobrepasan la dosis considerada gonadotóxica de 300-500 mg/kg para la CFM o superior a 10 mg/kg para el clorambucil—, siendo capaces de inducir remisiones prolongadas durante más de 1 año en el 70% de los casos y hasta 5 años en un 50%. No parecen existir diferencias en términos de riesgo/beneficio entre ambos.

Su efectividad en el grupo de SNCR no ha sido sin embargo confirmada en todas las series siendo los resultados incluso contradictorios, posiblemente en base a la heterogeneidad de la población estudiada: criterios de CR, distinto substrato histológico e insuficiente número de pacientes en series no controladas. En general la respuesta parece ligada al substrato histológico, con mayor efectividad en casos de LM y casi nulo en los casos de GSF⁶. En nuestra experiencia solo en 4 de 32 pacientes con SNCR por GSF la administración de ciclofosfamida mejoró la evolución, frente a 16 de 23 con SNCR e histología de LM. Pese a ello estaría justificado el uso de ciclofosfamida en los casos de SNCR, incluso con histología de GSF, prolongando el tratamiento hasta 12 semanas asociado a dosis bajas de prednisona lo cual determina un beneficio adicional, siempre sin sobrepasar la dosis total gonadotóxica.

En los últimos treinta años se ha recogido una amplia experiencia con la utilización de la *ciclosporina* en el SNI del niño, mostrando su utilidad como ahorrador de corticoides. Su eficacia en el niño, está más ligada al comportamiento frente a los corticoides que al patrón histológico⁷. Habitualmente el niño respondedor a la prednisona lo es también a la CsA, lográndose con esta última remisiones prolongadas pero sin modificación de la respuesta a los corticoides y posiblemente sin acelerar la resolución de la enfermedad. Su nefrotoxi-

cidad limita sin embargo su uso prolongado, por lo que su indicación en los casos de SNCD estaría limitada a períodos cortos y sobre todo, ante la iatrogenia corticoidea en los pacientes cuya dosis umbral de prednisona —mínima dosis para mantener la remisión— supera los 0,5 mg/kg/48 h. La experiencia demuestra que la eficacia de la CsA en los SNCD no se mantiene en el tiempo, no induce remisiones prolongadas como se obtiene con la ciclofosfamida. Parece que esta última suprime la función linfocitaria por más tiempo, por lo que seguiría siendo el primer fármaco de elección en estos casos.

La efectividad de la CsA en el SNCR varía en las distintas series entre el 30-40%, observándose una menor efectividad en los casos con histología de GSF. No obstante el mal pronóstico evolutivo justificaría su uso, asociada a dosis bajas de prednisona (0,5 mg/kg/48 h) que parece aumenta su efectividad.

En nuestra experiencia sobre 21 casos de SNCR, fue beneficiosa en 8 pacientes, obteniéndose remisión definitiva en 3 casos, remisión parcial en otros tres y modificación de la respuesta a los corticoides en 2 casos.

La nefrotoxicidad de la ciclosporina, más frecuente en los pacientes con SNCR por GSF, obligan a su monitorización no solo con parámetros analíticos sino mediante la práctica de biopsia iterativas. Su dosis y el tiempo de administración está todavía por determinar; en nuestra experiencia no hemos obtenido remisiones adicionales más allá de 3-4 meses de administración si antes no la habían presentado. Consideramos pues que tratamientos más prolongados en ausencia de respuesta, no estarían justificados.

La experiencia con *tacrolimus* en el tratamiento del SN del niño no ha sido suficientemente contrastada, siendo escasas las referencias clínicas⁸. Su similitud de acción con la ciclosporina no hace suponer especiales ventajas en su uso.

El *micófenolato* ha sido recientemente incorporado a las alternativas terapéuticas del SNI. Aunque su eficacia no ha sido todavía contrastada, la ausencia de nefrotoxicidad hacen de él un fármaco sugerente. Nosotros lo hemos utilizado en una primera experiencia en 4 casos de SNCR sin efectividad y en 21 de SNCD, con resultados satisfactorios como ahorrador de corticoides sin que por el momento podamos establecer su posible efecto a largo plazo modificando la dependencia a los corticoides.

Al margen de este protocolo secuencial, otra alternativa terapéutica en los SNCR es el denominado *protocolo de Mendoza* que asocia tratamiento prolongado con metilprednisolona y ciclofosfamida⁹. Los resultados comunicados difieren según las series, siendo difícil valorar los efectos secundarios de un

esquema de tratamiento tan agresivo.

Otros tratamiento ensayados, con plasmaferesis, inmunoadsorción etc., son hasta el momento anecdóticos por lo que no pueden ser analizados tanto en términos de eficacia como de seguridad.

Como *conclusión*, consideramos que un protoco-

lo escalonado, secuencial, valorando la posible efectividad/iatrogenia de cada fármaco, sería la alternativa más racional de tratamiento. En la figura 1 mostramos el algoritmo de tratamiento actual en nuestro Servicio.

BIBLIOGRAFÍA

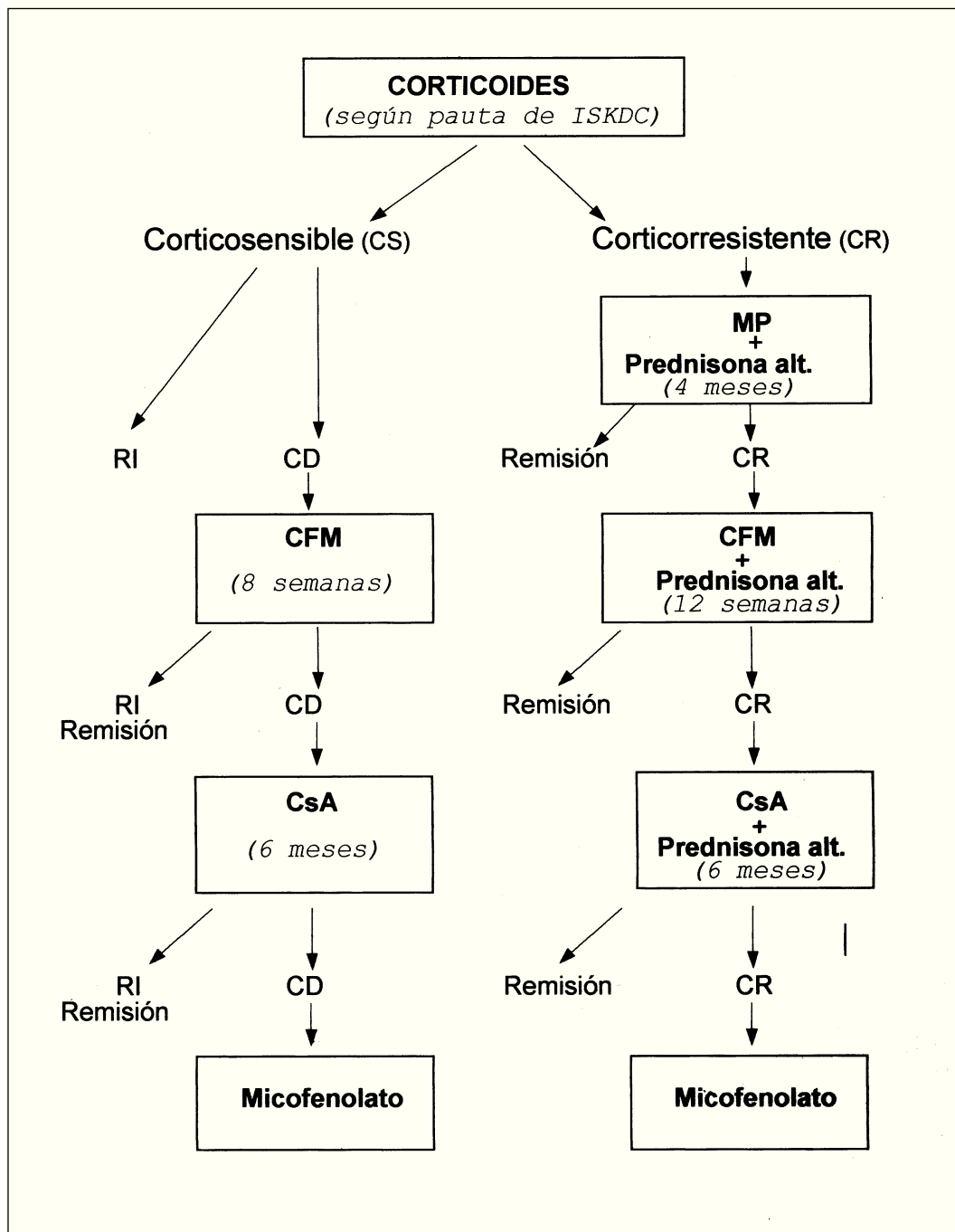


Fig. 1.—Esquema de tratamiento secuencial en el tratamiento del síndrome nefrótico idiopático en el niño.

1. International Study of Kidney Disease in Children: Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int* 13: 159-165, 1978.
2. Haas M, Spargo BH, Coventry S: Increasing incidencia of focal-segmental glomerulosclerosis among adult nephropathies: a 20-year renal biopsy study. *Am J Kidney Dis* 26: 740-750, 1995.
3. Srivastara T, Simon SD, Alen US: High: incidencia of focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* 13: 13-18, 1999.
4. Gulati S, Shauma AP, Shauma RK, Gupta FA: Changing Trends of histopathology in Clildhood Nephrotic Syndrome. *Am J Kidney Dis* 34: 646-650, 1990.
5. Vehaskari JM: Treatment practics of FSGS among North American pediatric Nephrologists. *Pediatr Nephrol* 13: 301-303, 1999.
6. Tarshih P, Tobin JN, Berustein J, Edelman CM Jr. Cyclophosphamide does no benefict patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 10: 590-593, 1996.
7. Collaborative Study group of Sandimmun in Nephrotic Syndrome. *Clin Nephrol* 35: S48-S60, 1991.
8. McCauley J, Shapiro R, Ellis D, Igdal H, Tzakis A, Staurzl TE: Pilot trial of FK506 in the management of steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 8: 1286-1290, 1993.
9. Mendoza SA, Reznick VA, William R, Griswold WR, Krensky AM, Yousin PD, Tune BM: Treatment of steroid resistant focal segmental glomeruloclerosis with pulse methylprednisolona and alkylating agents. *Pediatr Nephrol* 4: 303-307, 1990.