



Tratamiento del síndrome nefrótico córtico-dependiente por lesiones mínimas con micofenolato mofetil

B. Noroña, M. Valentín, E. Gutiérrez y M. Praga

Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

RESUMEN

Describimos dos pacientes varones, de 16 y 20 años de edad, con síndrome nefrótico por lesiones mínimas con recaídas frecuentes y corticodependencia. El tratamiento con ciclosporina (CsA) no evitó completamente la aparición de nuevos brotes y se asoció además a un difícil manejo y a la presencia de ciclosporín-dependencia. En ambos casos, el cambio de CsA por micofenolato mofetil (MMF), a dosis de 500-15.000 mg/día, fue seguido por una remisión prolongada, sin efectos secundarios y con un fácil manejo terapéutico.

Palabras clave: **Síndrome nefrótico. Prednisona. Micofenolato mofetil.**

TREATMENT OF STEROID-DEPENDENT MINIMAL CHANGE-NEPHROTIC SYNDROME WITH MYCOPHENOLATE MOFETIL

SUMMARY

Here we report two male patients, 16 and 20 years-old respectively, with minimal-change nephrotic syndrome showing frequent relapses and steroid dependence. Treatment with cyclosporin did not prevent the appearance of new relapses and both patients developed cyclosporin-dependence. The introduction of mycophenolate mofetil (500-15.000 mg/day) was followed by a sustained complete remission in both cases, without secondary effects.

Key words: **Nephrotic syndrome. Prednisone. Mycophenolate mofetil.**

INTRODUCCIÓN

Aunque la gran mayoría de los síndromes nefróticos (SN) por lesiones mínimas (LM) responden rápida y to-

talmente al tratamiento esteroideo, más de la mitad de los casos presentan recaídas frecuentes o corticodependencia en su curso posterior¹⁻⁴. La ciclosporina (CsA) ha constituido una aportación terapéutica importante en los SN por LM con corticodependencia⁵. Sin embargo, muchos de estos enfermos evolucionan posteriormente a una situación de ciclosporín-dependencia.

Describimos dos pacientes con SN por LM con recaídas frecuentes y corticodependencia. El tratamiento con CsA no evitó completamente la aparición de nuevos brotes y se asoció además a un difícil manejo y a la presencia de ciclosporín-dependencia. Por estos motivos, nos planteamos la sustitución de la CsA por MMF en ambos casos.

Recibido: 15-VII-2003.

En versión definitiva: 16-X-2003.

Aceptado: 22-X-2003.

Correspondencia: Dr. Manuel Praga
Servicio de Nefrología
Hospital Universitario 12 de Octubre
Ctra. de Andalucía, km. 5,400
28041 Madrid

CASO 1

Varón que en enero de 1996, a los 16 años de edad, presentó edema generalizado de rápida instauración. En el estudio realizado se objetivó SN completo (proteinuria 12 g/24 h, proteínas totales 5,2 g/dl, albúmina 1,7 g/dl) con función renal normal. Mediante biopsia renal se estableció el diagnóstico de LM. Se instauró tratamiento con prednisona oral (80 mg/día, equivalente a 1 mg/kg/día), con rápida desaparición total de la proteinuria; no obstante, cuando la dosis de esteroides se había reducido a 40 mg/48 horas, a las 8 semanas del inicio del tratamiento, presenta una reaparición del SN que remite de nuevo al incrementar la dosis. Al comprobarse corticodependencia se decide administrar un ciclo de clorambucil (0,15 mg/kg/día) de 8 semanas de duración, junto a la prednisona (40 mg/día); la proteinuria se negativizó a las 6 semanas del tratamiento.

En enero de 1997, 5 meses después de la suspensión de esteroides, presenta una recaída del SN, con proteinuria de 32 g/24 h. Se decide administrar prednisona a dosis bajas (20 mg/día) por presentar estrías cutáneas y CsA, a dosis inicial de 2,5 mg/kg/día. A las 6 semanas de iniciar el tratamiento la proteinuria era negativa. Se mantuvo tratamiento con CsA a las mismas dosis (niveles plas-

máticos 100 a 150 ng/ml) y prednisona en dosis bajas (5 mg/día) a lo largo de 1997, 1998 y 1999. Sin embargo, a pesar de un buen cumplimiento del tratamiento (niveles de CsA entre 125 y 198 ng/ml) continuó presentando recaídas del SN (ver fig. 1). En todos ellos se logró de nuevo la remisión completa al incrementar la dosis de esteroides, pero la severidad de las estrías cutáneas fue en aumento. La tensión arterial (TA) y la función renal permanecieron normales.

Ante esta evolución, decidimos sustituir la CsA por MMF en enero 2000, a dosis inicial de 250 mg/12 h, que se incrementó al cabo de un mes a 500 mg/12 h y otro mes más tarde a 750 mg/12 h. La tolerancia a este tratamiento fue buena, negativizándose la proteinuria en 8 semanas. A lo largo de 2000 permaneció libre de nuevos brotes de SN, con dosis de esteroides entre 10-15 mg/día. En junio de 2001 se inicia una lenta pero paulatina disminución en la dosis de MMF, que se suspende en octubre de 2002, sin haber presentado más brotes de SN. La dosis de prednisona se mantuvo en 10 mg/día. Seis meses después de la suspensión del MMF, continúa con proteinuria negativa y la dosis de prednisona se ha reducido a 5 mg/día. La TA es normal (120/75 mmHg) y la analítica es así mismo normal, con creatinina sérica (Crs) de 0,8 mg/dl y aclaramientos de creatinina de 145 ml/min.

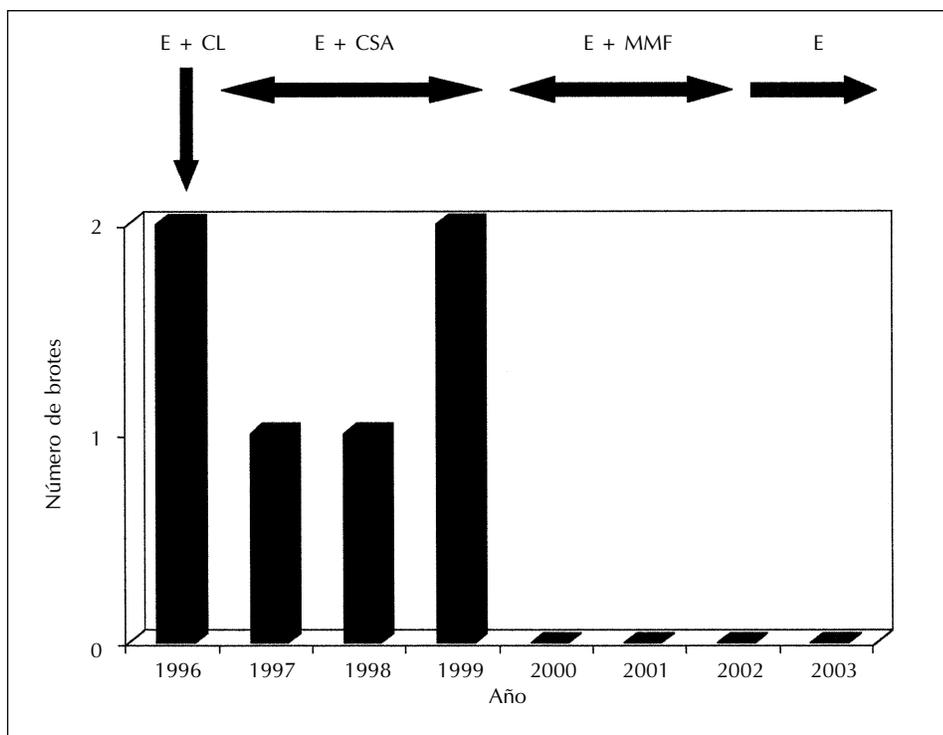


Fig. 1.—Evolución del caso 1. E: esteroides. CL: clorambucil. CSA: ciclosporina. MMF: micofenolato mofetil.

CASO 2

Varón de 20 años, que ingresa en nuestro servicio por edema generalizado y síndrome nefrótico bioquímico completo (proteinuria 11,8 g/24 h, albúmina sérica 1,5 g/dl), con función renal normal (Cr_s 0,8 mg/dl, aclaramiento de creatinina 100 ml/m). Presentaba además dolor torácico y expectoración hemoptoica, demostrándose en los estudios realizados datos compatibles con tromboembolismo pulmonar y un trombo en vena poplítea izquierda. El paciente refería una historia de brotes recurrentes de SN desde los 4 años de edad, que habían sido diagnosticados de lesiones mínimas. Había recibido, además de esteroides prácticamente sin interrupción, 2 ciclos de ciclofosfamida oral y CsA en los períodos 1989-1992 y 1994-1998. A pesar de ello, había continuado presentando al menos 2 brotes de SN cada año. Muchos de estos brotes habían guardado relación con niveles bajos de CsA, en relación con mal cumplimiento terapéutico. Como complicaciones de los tratamientos recibidos destacaba un episodio de miopatía esteroidea grave y una baja estatura.

Ante la gravedad de la situación (SN con tromboembolismo pulmonar y presencia de un trombo poplíteo) se decide anticoagulación e inicio de tratamiento con altas dosis de esteroides (1,5 mg/kg/día) más CsA, en dosis de 2,5 mg/kg/día. La proteinuria se negativizó en pocas semanas, con buena tolerancia al tratamiento. Se inició un lento descenso de la dosis de prednisona. A lo largo de 1999, 2000 y 2001, presentó 5 episodios de SN, que remitían siempre al aumentar la dosis de esteroides. Los niveles de CsA presentaban grandes oscilaciones, entre 40 y 620 ng/ml, por mal cumplimiento de las prescripciones. Presentó además temblor fino de manos e hipertrofia gingival que obligó a reducir ligeramente la dosis de mantenimiento de CsA. En junio de 2002, ante un nuevo brote de SN, se decide suspender CsA e iniciar tratamiento con MMF, a una dosis de 250 mg/12 h (peso del paciente 59 kg) que se ha mantenido fija hasta la última revisión efectuada (marzo de 2003). No ha presentado nuevos brotes de SN desde el inicio del MMF, a pesar de que la dosis de esteroides se ha reducido hasta 10 mg/día. La tolerancia al MMF ha sido perfecta, presentando en la última revisión una Cr_s de 0,8 mg/dl, TA 122/78 mmHg y proteinuria 0 g/24 h.

DISCUSIÓN

Los esteroides son el tratamiento inicial de las LM (60 mg/m²/día en niños), mostrando desaparición de la proteinuria en más del 90% de los casos dentro de las

4 a 6 semanas de iniciado el tratamiento. La duración habitual del ciclo de esteroides es 8-12 semanas^{1,6}. Tras obtenerse la remisión completa de la proteinuria con el tratamiento esteroideo, el 25% de los casos presenta remisión a largo plazo, entre el 25 y 30% recaídas infrecuentes y el resto, recaídas frecuentes, corticodependencia o corticorresistencia⁶. En estos últimos se suele administrar un ciclo corto (8-10 semanas) de ciclofosfamida (2 mg/kg) o clorambucil (0,1-0,2 mg/kg/día), cuyo objetivo es espaciar los brotes de SN en los recaedores frecuentes o abolir la corticodependencia o corticorresistencia. Si bien el primero de los objetivos se alcanza en un porcentaje apreciable de pacientes con recaídas continuas⁴, la desaparición de la corticorresistencia/corticodependencia se logra menos frecuentemente. Las dosis acumuladas de esteroides se acompañan de numerosos efectos secundarios; por ello, la CsA se utiliza como alternativa terapéutica en la mayoría de pacientes con LM corticodependientes^{5,6}. Sin embargo, el uso de CsA no está exento de problemas: transformación en ciclosporín-dependientes, continuación de requerimiento de esteroides, hiperplasia gingival, hipertricosis, cefaleas, temblor, hiperuricemia, hiperbilirrubinemia e hipomagnesemia. El riesgo de nefrotoxicidad crónica por CsA constituye otra preocupación seria y el manejo del fármaco puede ser difícil, requiriendo la determinación periódica de niveles plasmáticos para ajuste de dosis.

Presentamos dos casos clínicos que ilustran claramente el difícil manejo de las LM corticodependientes: en el caso 2 el cumplimiento terapéutico fue muy irregular, situación especialmente peligrosa con un fármaco como la CsA, lo que fue acompañado de brotes recurrentes del SN con graves complicaciones tromboembólicas. En el otro (caso 1) los brotes de SN continuaron apareciendo a pesar del buen cumplimiento del tratamiento. En ambos casos el uso de MMF logró la remisión completa del SN desde su instauración. En el caso 1, el MMF se mantuvo durante 34 meses, con una perfecta tolerancia clínica y analítica a las dosis administradas (500-1.500 mg/día) y sin nuevas reapariciones del SN. La dosis acompañante de esteroides fue muy baja. La paulatina reducción de la dosis de MMF fue seguida por su retirada, sin que haya presentado recaídas tras más de 7 meses de seguimiento con una dosis muy baja de esteroides. En el caso 2, con un curso clínico tormentoso, con un difícil manejo de la CsA y brotes recurrentes de SN, la instauración de MMF a dosis de 500 mg/día ha ido seguida de una estabilización clínica persistente en los 10 meses de seguimiento, sin nuevos brotes de SN y con buena tolerancia clínica y analítica.

El MMF bloquea la proliferación de células T y B, inhibe la formación de anticuerpos y la generación de células T citotóxicas; disminuye además la expresión

de moléculas de adhesión en linfocitos, impidiendo su unión a las células del endotelio vascular y a la proliferación de células mesangiales⁷. La información publicada acerca del uso del MMF en el SN por LM es muy escasa. Choi y cols.⁸ reportaron el uso de MMF en 46 pacientes portadores de glomerulopatías, 7 de los cuales presentaban LM. La indicación del MMF fue córito o ciclosporín-dependencia; aunque la descripción de los casos es somera, sólo un caso mostró resistencia inicial SN al MMF, otro mostró dependencia al MMF tras remisión inicial y otro caso desarrolló un linfoma Hodgkin. La evolución de los restantes 4 casos fue satisfactoria. Day y cols.⁹, estudiaron a 7 pacientes con SN de los cuales 5 presentaban LM con recaídas frecuentes a pesar de ciclofosfamida y ciclosporina; 4 de ellos mostraron remisión completa de SN con MMF (1 g/día) y dosis bajas de esteroides y el restante paciente, recaídas en relación a disminución de la dosis de esteroides.

Estas experiencias previas y nuestros 2 casos sugieren que el MMF es una alternativa terapéutica muy interesante en pacientes con SN por LM que presenten córito y ciclosporín-dependencia. Incluso, dada la perfecta tolerancia y la persistente remisión del SN que hemos observado en nuestros casos, pensamos que puede ser una opción terapéutica más satisfactoria y de más fácil manejo que la CsA en pacientes con LM y corticodependencia. No obstante, se precisa más experiencia clínica y la realización de trabajos prospectivos comparativos para sustentar la posibilidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. The primary nephrotic syndrome in children: identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in children. *J Pediatr* 98: 561-564, 1981.
2. Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: comparison of eight week with 12 week course. Report of Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Arch Dis Child* 62: 1102-1106, 1987.
3. Berns JS, Gaudio KM, Krassner LS, Anderson FP, Durante D, McDonald BM, Siegel NJ: Steroid-responsive nephrotic syndrome of childhood: a long term study of clinical course, histopathology, efficacy of cyclophosphamide therapy and effects on growth. *Am J Kidney Dis* 9: 108-114, 1987.
4. Grupe WE, Makker SP, Ingelfinger JR: Chlorambucil treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 295: 746-749, 1976.
5. Niaudet P, Broyer M, Habib R: Treatment of idiopathic syndrome with cyclosporin A in children. *Clin Nephrol* 35 (Supl. 1): 31-36, 1991.
6. Hoyer JR: Idiopathic nephrotic syndrome with minimal glomerular changes. En: Brenner BM, Stein JH: contemporary issues in nephrology: nephrotic syndrome. Churchill Livingstone, New York, 1982.
7. Allison A, Eugui E: Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology* 47: 85-118, 2000.
8. Choi M, Eustace J, Giménez L, Atta M, Schell P, Sothinathan R, Briggs W: Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 61: 1098-1114, 2002.
9. Day CJ, Cockwell P, Lipkin G, Savage C, Howie A, Adu D: Mycophenolate mofetil in the treatment of resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 17: 2011-2013, 2002.