



Tratamiento del síndrome nefrótico con tacrolimus (FK 506)

M. Liern y G. Vallejo

Nefrología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires. Argentina.

Sr. Director:

INTRODUCCIÓN

El síndrome Nefrótico Córico-Resistente (SNCR) requiere el empleo de alternativas terapéuticas para su control, entre ellas se mencionan a la Ciclofosfamida, el Clorambucilo, y la Ciclosporina. sin embargo existe un porcentaje de pacientes que persiste nefrótico y progresa hacia la insuficiencia renal crónica¹⁻².

Para este grupo no respondedor a los tratamientos mencionados diseñamos un protocolo con la droga inmunosupresora Tacrolimus.

OBJETIVO

Evaluar la eficacia del Tacrolimus para disminuir un 50% o más el valor de la proteinuria por debajo del rango nefrótico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Ingresaron al estudio 5 pacientes. 3 mujeres, media: 14 años (r: 8-22 años).

a) Criterios de inclusión: Síndrome Nefrótico Primario con Esclerosis Focal y Segmentaria, resistente a corticoides, agentes alkylantes y CyA, con filtrado glomerular mayor a 60 ml/min/1,73 m².

b) Criterios de exclusión: Diabetes, leucopenia.

c) Descenso o suspensión del tratamiento: Aumento de creatinemia mayor al 20% del valor inicial, hiperglucemia, leucopenia (menor a 4.000 leucocitos/mm³).

Nivel de Tacrolimus en sangre entera >15 ng/ml, glucemia en ayunas > 120 mg/ml en 2 mediciones consecutivas, uricemia mayor a 15mg/ml no controlable con medicación específica, hipomagnesemia persistente inferior a 1,5 mg/ml refractaria al suplemento con magnesio³⁻⁴.

d) Controles mensuales de laboratorio: Proteinuria/día, proteinograma, creatinemia, uremia, uricemia, hemograma, colesterolemia, glucemia, magnesemia, dosaje de FK en sangre entera.

e) Definición: Proteinuria nefrótica > 40 mg/m²/hora.

Respondedores: Reducción del valor de la proteinuria 50% o más por debajo de 40 mg/m²/hora.

f) Rango de dosis: 0,10 a 0,30 mg/kg/día; osaje máximo tolerable: 15 ng/ml.

g) Duración del protocolo:

Respondedores: 12 meses.

No respondedores: 6 meses.

Último control de laboratorio en pacientes respondedores. 16 meses.

RESULTADOS

Cuatro de los cinco pacientes tratados disminuyeron la proteinuria a valores inferiores a 20 mg/m²/ hora a final de los 12 meses de tratamiento. No obstante, a los 4 meses de suspendido el tacrolimus reapareció el síndrome nefrótico en los cuatro pacientes que habían respondido.

Durante los 12 de tratamiento no se reportaron efectos adversos (tabla).

DISCUSIÓN

La proteinuria nefrótica persistente favorece el daño renal progresivo a partir del pasaje de proteínas hacia el mesangio, conduce a la expansión mesangial y a la compresión extrínseca de los capilares glomerulares, desarrollando finalmente una esclerosis global y difusa terminal⁵.

Si se considera que en el síndrome nefrótico se identifica una alteración en la función de los linfocitos T (CD4 helpers) con la producción anormal de citoquinas, entonces el uso específico de inhibidores linfocitarios como el Tacrolimus sería de utilidad terapéutica^{6,7}.

El FK 506, un macrólido inhibidor de la calcineurina con mayor potencia inmunosupresora que la Ciclosporina, actuaría disminuyendo la proteinuria al inhibir la Interleukina 8⁸⁻⁹, suprimir el factor de permeabilidad vascular y mejorar la permselectividad de la membrana basal glomerular, independientemente de la producción de linfoquinas o de la caída del filtrado glomerular¹⁰.

Un reporte anterior sobre el uso de FK 506 en pacientes con SNCR informa un alto porcentaje de remisión, utilizando dosis semejantes aunque con menor tiempo de tratamiento total¹¹.

Durante nuestro protocolo 4 de nuestros pacientes remitieron el síndrome nefrótico, sin la aparición de efectos

Correspondencia: Dr. Miguel Liern
Servicio de Nefrología.
Hospital General de Niños Ricardos Gutiérrez
C/ Alberti 1880. Ituzango
1714 Buenos Aire

Tabla

Paciente	1		2		3		4		5	
	Pret.	Mes 12	Pret.	Mes 12	Pret.	Mes 12	Pret.	Mes 12	Pret.	Mes 12
Proteinuria (mg/m ² /hora)	68	13	55	18	50	65	122	18	258	14
Colesterolemia (mg/dl)	410	163	293	218	342	371	534	180	753	288
Albuminemia (g/dl)	1,2	3,9	2,2	3,65	0,9	0,6	2	4,2	1,8	3,9
Clearance de Creatinina (ml/min/1,73 m ²)	102	91	98	86	97	92	118	103	114	99
Uremia (mg/dl)	19	37	35	48	47	58	30	51	52	72
Glucemias (mg/dl)	68	72	82	88	72	102	75	69	73	81
Dosis (mg/kg/día) (promedio)	0,20		0,30		0,25		0,17		0,24	
Dosajes (ng/ml) (promedio)	13,6		14,6		13,2		10,6		13,2	

colaterales, creemos que esta acción fue inmunológicamente mediada y considerando que ninguno de los pacientes presentó incremento reducción significativa del clearance de creatinina no pensamos que la reducción del filtrado glomerular fuera el responsable de la disminución de la proteinuria masiva.

No obstante creemos que tanto la presencia de lesiones histológicas, probablemente irreversibles, además de la persistencia de la patología inmunológica postratamiento fueron factores determinantes para la reaparición del síndrome nefrótico luego de finalizado el protocolo.

Quizá en próximos estudios prospectivos sobre pacientes que recaen luego de suspendido el tratamiento pueda reintroducirse en forma prolongada el Tacrolimus a dosis mínimas manteniendo en sangre niveles entre 6-10 ng/ml.

CONCLUSIONES

1. El Tacrolimus fue efectivo en pacientes con Síndrome Nefrótico Primario durante su uso.
2. En rangos habituales no aparecieron efectos colaterales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cameron J: Proteinuria and progression in human glomerular disease. *Am J Nephrol* 10: 81-7, 1990.
2. Williams PS: Renal pathology and proteinuria determine progression in untreated mild/moderate chronic renal failure. *Q J Med* 67: 343-54, 1988.
3. Mihatsch M: The side-effects of ciclosporine-A and tacrolimus. *Clin Nephrol* 49: 356-63, 1998.
4. Green, M: Tacrolimus: effects and side effects. *Pediatric Infectious Disease* 272, 1999.
5. Epstein F: The pathophysiology of progressive nephropathies. *New Engl J Med* 339: 1448-56, 1998.
6. Mc Cauley J: FK 506 in steroid-resistant focal sclerosing glomerulonephritis of childhood. *Lancet* 17: 694, 1990.
7. McCauley J: Pilot trial of FK 506 in the management of steroid-resistant nephritic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 8: 1286-90, 1993.
8. Meyrier A: Treatment of nephrosis by immunophilin modulation. *Nephrol Dial Transplant* 18: 79-86, 2003.
9. Schweda R: Tacrolimus treatment for steroid and cyclosporin-resistant minimal-change nephritic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 12: 2433-5, 1997.
10. Maruyama K: FK 506 for vascular permeability factor production in minimal change nephritic syndrome. *Nephron* 66: 486-7, 1994.
11. Loeffler K y cols.: *Pediatr Nephrol* 19: 281-7, 2004.