

Ver artículo original en página 286

¿Cómo tratar la glomeruloesclerosis focal y segmentaria idiopática corticorresistente?

F. Rivera Hernández

Sección de Nefrología. Hospital General de Ciudad Real

Nefrología 2011;31(3):247-50

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Apr.10940

INTRODUCCIÓN

La glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GSF) se define por la presencia en algunos glomérulos de aumento de matriz mesangial con obliteración de luces capilares, esclerosis, hialinosis, células espumosas y adherencias con la cápsula de Bowman. Es una lesión inespecífica y se han descrito numerosas causas asociadas con estas alteraciones. Por tanto, es imprescindible distinguir las formas idiopáticas de las secundarias (tabla 1), ya que son entidades cuya patogenia, pronóstico y tratamiento son diferentes¹.

Afortunadamente, la GSF no es una patología frecuente, constituye el 9% de todas las biopsias renales de nuestro país, permanece estable en los últimos años, y es la tercera causa de

Tabla 1. Causas de glomeruloesclerosis focal y segmentaria

Idiopática o primaria

Secundaria

1. Familiar (mutaciones de genes de proteínas podocitarias)
2. Virus: VIH, parvovirus
3. Medicación: heroína, interferón-alfa, litio, pamidronato
4. Cambios adaptativos (hiperfiltración)
 - a. Pérdida de masa renal: agenesia, reflujo vesicoureteral, nefrectomía
 - b. Hipertensión, diabetes, obesidad, cardiopatías cianóticas
5. Tumores: linfoma
6. Añadida a enfermedades glomerulares
 - a. GN proliferativas focales: IgA, nefritis lúpica, proliferativa extracapilar
 - b. Síndrome de Alport
 - c. Membranosa
 - d. Microangiopatía trombótica

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; GN: glomerulonefritis.

Correspondencia: Francisco Rivera Hernández

Sección de Nefrología.

Hospital General de Ciudad Real.

friverahdez@senefro.org

síndrome nefrótico, precedida por la nefropatía membranosa y por la nefropatía de cambios mínimos². A continuación, sólo nos referiremos a la GSF idiopática que cursa con síndrome nefrótico, ya que supone un reto para el clínico, dado el desconocimiento de muchos aspectos de su patogenia. Su tratamiento, como el de otras enfermedades glomerulares, se debe basar en el mayor grado de evidencia posible, obtenido en ensayos clínicos controlados. No obstante, no existen suficientes estudios para resolver los problemas terapéuticos y muchos de ellos son de calidad insuficiente, como señalaron los Dres. Querada y Ballarín en una excelente revisión sistemática publicada en NEFROLOGIA en 2007³, cuyas conclusiones no han perdido vigencia y coinciden con las recomendaciones que próximamente se van a publicar en las Guías KDIGO para el tratamiento de las glomerulonefritis. La GSF no es una excepción al escaso número y calidad de ensayos clínicos realizados en las enfermedades glomerulares, incluso inferiores a los publicados en la nefritis lúpica y la nefropatía membranosa⁴.

TRATAMIENTO INICIAL

Los pacientes con GSF idiopática que no desarrollan un síndrome nefrótico, o los casos de GSF secundaria, no deben recibir tratamiento con inmunosupresores (recomendación 1C, sistema GRADE). En estos casos, la base del tratamiento consiste en: 1) control de la tensión arterial por debajo de 130/80 mmHg; 2) administración de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), de antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAII) o de su combinación; 3) administración de estatinas; 4) antiagregación o anticoagulación, y 5) dieta de protección renal⁵.

El tratamiento inicial se basa en un ciclo de prednisona (1 mg/kg/día, máximo 80 mg/día o 2 mg/kg/día a días alternos, máximo 120 mg), que debe prolongarse hasta 16 semanas antes de ser considerado corticorresistente⁶. Con ello se logran remisiones en un 60-70% de los pacientes, según series; estas respuestas dependen de la intensidad de la proteinuria inicial, de las lesiones túbulo-intersticiales y de la crea-

tinina basal, aunque *a priori* no es posible separar a los pacientes respondedores de los no respondedores. De entrada, no se deben combinar con otros inmunosupresores a menos que exista riesgo de toxicidad o intolerancia a los esteroides (obesidad, osteoporosis, diabetes, ancianos o alteraciones psiquiátricas). Si hubiera que utilizarlos, se recomienda el uso de anticalcineurínicos (sugerencia 2D), como también se indicará más adelante en las formas corticorresistentes³. La remisión parcial o completa de la proteinuria se asocia con un buen pronóstico y es el mejor marcador evolutivo, superior incluso a datos clínicos o histológicos⁷. Queda, por tanto, un 30-40% de pacientes corticorresistentes que son una fuente de problemas para su tratamiento, ya que la corticorresistencia es el predictor más potente para el desarrollo de enfermedad renal crónica: un 35% a los cinco años y un 70% a los 10 años. Por tanto, el problema actual es: ¿cómo tratar la GSF idiopática que no ha respondido a los esteroides o que se comporta como corticodependiente?, ¿podemos modificar la evolución hacia la insuficiencia renal? A continuación se indican los tratamientos recomendados en la GSF corticorresistente de acuerdo con la evidencia publicada (tabla 2). Obviamente, cada caso debe ser individualizado y contar con la opinión y experiencia de los médicos que atienden directamente a los pacientes.

ANTICALCINEURÍNICOS

La ciclosporina A (CsA) es el tratamiento mejor documentado en ensayos controlados y estudios observacionales^{3,8}. La dosis recomendada es de 2-5 mg/kg/día, en dos dosis (con niveles de 125-175 ng/ml) durante un mínimo de seis meses; si al cabo de este tiempo no hay ninguna respuesta, se debe suspender y considerar que el paciente presenta resistencia a la CsA. En caso de respuesta parcial o completa, que suele aparecer en un 60-70% de los casos^{9,10}, se debe mantener al menos 12 meses y después disminuir progresivamente un 25% cada dos meses. Alrededor de la mitad de los casos que responden se hacen resistentes a la CsA a largo plazo. Hay menos estudios acerca del tacrolimus en el tratamiento de la GSF corticorresistente, pero Segarra, et

al.¹¹ obtuvieron resultados positivos tras utilizar tacrolimus (0,15 mg/kg/día y niveles entre 5 y 10 ng/l) y esteroides a dosis bajas (0,15 mg/kg/día) en 25 pacientes con fracaso previo a los esteroides y a la CsA. Por tanto, su uso en pacientes que no han respondido a CsA es una opción atractiva que merece la pena utilizar antes de elegir otras alternativas. No obstante, el tratamiento con anticalcineurínicos tropieza con dos problemas: nefrotoxicidad y recidiva al suspender la medicación. El primero se puede obviar con la mínima dosis posible, monitorizando los niveles y realizando una biopsia renal para evaluar el daño vascular e intersticial. Las recidivas son muy frecuentes al disminuir o retirar el fármaco, hasta en un 70% de los casos. Recientemente, se ha realizado un estudio en cinco pacientes, auspiciado por el Grupo de Estudio de Glomerulonefritis de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) (GLOSEN) acerca del papel de la administración de anticalcineurínicos como tratamiento de inducción seguido de rituximab una vez consolidada la remisión, sin resultados positivos para evitar la recidiva al suspender el tratamiento¹². Por tanto, la recidiva es un problema aún no resuelto y que merece estudios más detallados. Por otro lado, dado que alrededor de un 30% de los casos no responden a los anticalcineurínicos, se han ensayado otros tratamientos.

MICOFENOLATO

La experiencia es escasa⁶, con porcentajes de respuesta parcial de alrededor del 44% y recidivas en la mitad de los casos tras suspender la medicación⁷. Es una opción cuando no se pueden administrar otros inmunosupresores o se quiere disminuir la dosis de esteroides (sugerencia 2C).

RITUXIMAB

En un estudio reciente, también promovido por GLOSEN¹³, se ha comprobado que en una serie de ocho pacientes con GSF resistentes a otros fármacos, el rituximab tiene un efecto positivo sólo en tres de ellos, por lo que no es una alternativa prometedora, al menos en monoterapia. Por tanto, se necesitan ensayos controlados⁸, aunque puede ser una alternativa en casos que han desarrollado nefrotoxicidad por anticalcineurínicos¹⁴.

ALQUILANTES

Existe una cierta experiencia con ciclofosfamida y clorambucilo, ya que se utilizaron antes de que existieran los anticalcineurínicos. No obstante, sólo consiguen una respuesta completa en un 20% y una respuesta parcial en un 45% de los casos; estos resultados, unidos a sus efectos adversos (infecciones, tumores, leucopenia, infertilidad), han hecho que apenas tengan algún papel⁹ y no hay suficiente evidencia para su uso^{6,15,16}.

Tabla 2. Tratamientos de la glomerulosclerosis focal y segmentaria idiopática con síndrome nefrótico

1. Inicial: esteroides aislados o anticalcineurínicos + esteroides a dosis bajas
2. Corticorresistentes:
 - a) Anticalcineurínicos (ciclosporina o tacrolimus)
 - b) Micofenolato
 - c) Rituximab
 - d) Alquilantes (ciclofosfamida o clorambucilo)
 - e) Terapias combinadas:
 - Tacrolimus y rituximab
 - Ciclosporina A y micofenolato

TRATAMIENTOS COMBINADOS

Ante las limitaciones de los tratamientos anteriores, algunos autores han incorporado, desde el campo del trasplante, el concepto del efecto sinérgico de los inmunosupresores en el tratamiento de las enfermedades glomerulares. En este número de NEFROLOGIA, Segarra, et al.¹⁷ publican su experiencia acerca del tratamiento de la GSF primaria en 27 pacientes adultos con fracaso previo a esteroides y CsA, mediante la asociación de CsA (4 mg/kg/día) y micofenolato mofetilo (2.000 mg/día) durante 12 meses. Se trata de un estudio observacional no controlado cuyos resultados son desalentadores. Así, ningún paciente alcanza la remisión completa y sólo cuatro entran en remisión parcial; además, la pendiente de filtrado glomerular descendió de forma significativa en todo el grupo y el 59% de los pacientes alcanzó la uremia al final del período de seguimiento de cinco años, lo que es similar a la evolución de los casos tratados de forma sintomática. Finalmente, estos autores comprueban que el filtrado glomerular inicial y la proteinuria media durante el seguimiento se relacionan, en el análisis multivariante, con el deterioro renal. El-Reshaid, et al.¹⁸ ya habían ensayado una combinación similar, con resultados algo mejores, pero en pacientes sin fracaso previo a la CsA. No se confirma, pues, que esta triple asociación tenga un papel en el tratamiento de la GSF idiopática resistentes a esteroides y CsA. Aunque los autores no han realizado un estudio genético, es muy posible que las formas familiares no se encuentren entre sus paciente dado que las mutaciones genéticas

(NPHS1, NPHS2, alfa-actinina-4, CD2P, TRPC-6 y otras) en adultos aparecen en porcentajes muy bajos¹⁹. Con todos estos resultados, se puede concluir que la triple terapia con esteroides, CsA y micofenolato no disminuye la proteinuria ni enlentece la evolución hacia la enfermedad renal.

Aunque el tratamiento de la GSF idiopática corticorresistente no está resuelto a día de hoy, no debemos ser pesimistas. Se han puesto en marcha algunos ensayos clínicos^{20,21} que, posiblemente, ayuden a mejorar los resultados actuales. Como también indicarán las Guías DOKI, anteriormente mencionadas, serán necesarios más ensayos clínicos controlados para comparar la eficacia de los anticalcineurínicos, micofenolato, rituximab y alquilantes en las GSF corticorresistentes. Finalmente, habrá que replantear el uso de los fármacos inmunosupresores que empleamos actualmente cuyo mecanismo de acción es desconocido y es, en buena medida, empírico²². Según indica Meyer²³ en una revisión reciente, se debe identificar el factor o factores responsables del aumento de la permeabilidad capilar para poder tratar a estos pacientes de forma dirigida.

Como resumen, el tratamiento de la GSF idiopática que cursa con síndrome nefrótico no está resuelto del todo y es un reto para el clínico lograr algún grado de respuesta y enlentece o evitar la evolución hacia la insuficiencia renal. Pese a los resultados negativos del excelente trabajo de Segarra, et al.¹⁷ que motivan este «Comentario editorial», es necesario seguir investigando la forma de mejorar los resultados actuales, que distan mucho de ser satisfactorios.

CONCEPTOS CLAVE

1. La GSF es una lesión glomerular inespecífica que se debe clasificar como idiopática (primaria) o secundaria.
2. Los pacientes con GSF idiopática que no desarrollan un síndrome nefrótico o los casos de GSF secundaria no deben recibir tratamiento con esteroides o inmunosupresores.
3. Los pacientes con GSF idiopática que cursa con síndrome nefrótico deben ser tratados inicialmente con un ciclo de esteroides (o de esteroides y CsA en casos de intolerancia a esteroides a dosis plenas) con un mínimo de cuatro semanas y un máximo de 16.
4. Los pacientes con GSF corticorresistente deben ser tratados con CsA y esteroides a dosis bajas, al menos seis meses, con vigilancia de niveles y nefrotoxicidad. Los casos sin respuesta se pueden beneficiar del tratamiento con tacrolimus.
5. El micofenolato o el rituximab pueden ser eficaces en casos de resistencia a la CsA, pero no hay suficiente evidencia.
6. Los alquilantes (ciclofosfamida o clorambucilo) tienen una escasa indicación y no se recomienda su uso, salvo en casos graves de corticodpendencia.
7. Las pautas combinadas no han dado resultados hasta el momento.
8. Se necesitan, pues, nuevos tratamientos basados en ensayos clínicos controlados para inducir la respuesta de la proteinuria y evitar la evolución hacia la insuficiencia renal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. D'Agati V. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrology* 2003;23:117-34.
2. Registro de Glomerulonefritis de la S.E.N. (Accessed 15/4/2011, at <http://www.senefro.org/modules.php?name=webstructure&id=webstructure=130>.)
3. Quereda C, Ballarín J. Síndrome nefrótico por glomerulosclerosis focal segmentaria del adulto. *Nefrología* 2007;27 (Supl 2):56-69.
4. Leaf DE, Appel GB, Radhakrishnan J. Glomerular disease: why is there a dearth of high quality clinical trials? *Kidney Int* 2010;78:337-42.
5. Appel AS, D'Agati VD. Primary and secondary (non-genetic) causes of focal and segmental glomerulosclerosis. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive clinical nephrology* (4th ed.). St. Louis: Elsevier Saunders; 2010:228-40.
6. Meyrier A. Management of idiopathic nephrotic syndrome in adults: minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. In: Molony DA, Craig JC, eds. *Evidence-based nephrology* (4th ed.). Oxford: Wiley-Blackwell; 2009:149-57.
7. Appel AS, Cattran DC. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *UpToDate* 2011.
8. Meyrier A. An update on the treatment options for focal segmental glomerulosclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:615-28.
9. Braun N, Schmutzler F, Lange C, Perna A, Remuzzi G, Risler T, et al. Immunosuppressive treatment for focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Cochrane database of systematic reviews* 2008:CD003233.
10. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker L, Pohl M, Hoy W, et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999;56:2220-6.
11. Segarra A, Vila J, Pou L. Combined therapy of tacrolimus and corticosteroids in cyclosporin-resistant or -dependent idiopathic focal glomerulosclerosis: a preliminary uncontrolled study with prospective follow-up. *NDT* 2002;17:655-62.
12. Gutiérrez-Solís E, Rivera F, Morales E, Caro J, Gutiérrez-Martínez E, Praga M. Tratamiento secuencial tacrolimus-rituximab en el síndrome nefrótico corticorresistente [abstract]. *Nefrología* 2010;30 (Supl 1):11.
13. Fernández-Fresnedo G, Segarra A, González E. Rituximab treatment of adult patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *CJASN* 2009;4:1317-23.
14. Gulati A, Sinha A, Jordan SC. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *CJASN* 2010;5:2207-12.
15. Heering P, Braun N, Mullejans R. Cyclosporine A and chlorambucil in the treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 2004;43:10-8.
16. Plank C, Kalb V, Hinkes B, Hildebrandt F, Gefeller O, Rascher W. Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome—a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1483-93.
17. Segarra A, Vila J, Pou L, Majó J, Camos J. Eficacia y seguridad del tratamiento combinado con ciclosporina A y micofenolato de mofetilo en enfermos con glomerulosclerosis segmentaria y focal ciclosporina-resistente. *Nefrología* 2011;31:286-91.
18. El-Reshaid K, El-Reshaid W, Madda J. Combination of immunosuppressive agents in treatment of steroid-resistant minimal change disease and primary focal segmental glomerulosclerosis. *Renal Failure* 2005;27:523-30.
19. Nachman PH, Glassock RJ. Vascular, glomerular and interstitial diseases. Focal and segmental glomerulosclerosis (acquired and hereditary). *NephSAP* 2010;9:126-33.
20. Focal Segmental Glomerulosclerosis Clinical Trial (FSGS-CT). NCT00135811. 2011. (Accessed 16/4/2011, at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00135811>.)
21. Trachtman H, Vento S, Gibson D. Novel therapies for resistant focal segmental glomerulosclerosis (FONT) phase II clinical trial: study design. *BMC Nephrology* 2011;12:8.
22. Ponticelli CE, Glassock RJ. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2010;77:259 [author reply].
23. Meyrier AY. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis with immunophilin modulation: when did we stop thinking about pathogenesis? *Kidney Int* 2009;76:487-91.