

EDITORIALES

¿Está justificado el uso de ciclosporina en el tratamiento del síndrome nefrótico idiopático del niño?

I. Zamora y J. Simón

Hospital Infantil La Fe. Valencia.

Pocas drogas en Medicina han tenido el impacto suficiente como para poder hablar del *antes* y del *después* de su aplicación en terapéutica humana. Una de ellas es, sin duda, la ciclosporina (CsA), en relación a su efecto sobre la inmunotolerancia en los trasplantes de órganos¹.

Ilusionados con la mejor supervivencia de los injertos bajo tratamiento con CsA, pronto se intentó su aplicación en una serie de enfermedades de probada o supuesta etiología inmunológica. Entre ellas recibe especial atención su uso en las glomerulopatías primarias, con intención de modificar su evolución tórpida². El mal pronóstico a largo plazo de entidades como la glomerulonefritis membranosa, esclerosis segmentaria y focal, IgA, etc., y el escaso o nulo efecto obtenido con multiplicidad de drogas y procedimientos terapéuticos justifican el ensayo con ciclosporina.

Aunque los primeros resultados no han sido lo alentadores que se suponía, la anarquía existente en la selección de pacientes, protocolos utilizados y el corto tiempo de seguimiento hacen difícil, si no imposible, obtener conclusiones válidas sobre la eficacia terapéutica de la CsA en cada tipo de glomerulopatía ensayada.

Entre las enfermedades glomerulares más frecuentes del niño, el supuesto efecto beneficioso de la CsA se ha buscado preferentemente en las formas idiopáticas que cursan con síndrome nefrótico (SN). La justificación de ensayos terapéuticos en niños con síndrome nefrótico de evolución tórpida reside tanto en intentar modificar la progresión de la enfermedad renal como en evitar los efectos adversos de la corticoterapia. En este sentido, el hecho de que el tratamiento del síndrome nefrótico infantil haya estado intencionadamente estandarizado permite un análisis

más fiel de los resultados tras la incorporación de la CsA.

Con el término *síndrome nefrótico idiopático infantil* se engloban una serie de entidades nosológicas, diferentes tanto en su expresión clínica como histológica, que traducen una fisiopatología distinta o diversas expresiones de una misma enfermedad. Aun siendo hasta el momento desconocida su patogénesis, numerosos argumentos sugieren una base inmunológica; las alteraciones de la inmunidad celular, la disminución de las cargas aniónicas de la membrana glomerular y la modificación del punto isoeléctrico de la albúmina circulante ocasionarían una mayor permeabilidad del glomérulo a las proteínas y su pérdida masiva por orina. En 1974 Shalhoub postula la existencia de una anomalía en los linfocitos T, con la producción de una linfokina responsable del aumento de permeabilidad glomerular³. Desde entonces, numerosos trabajos, experimentales y clínicos, apoyan esta teoría, pese a no haberse conseguido la inequívoca demostración de la linfokina.

Históricamente el tratamiento del SN se ha efectuado en forma empírica con corticoides, obteniéndose la remisión inicial de la enfermedad en la mayor parte de casos. No obstante, un porcentaje de niños, variable entre el 10 y el 60 % según las series publicadas, evolucionan a una *corticoddependencia* o presentan *recaídas frecuentes*. En ellos, la importancia de los efectos adversos de la corticoterapia prolongada obliga a la búsqueda de otras alternativas de tratamiento. En el 10 % de niños que se muestran *corticorresistentes* al debut o en cualquier momento evolutivo, la persistencia del SN no sólo ocasiona una situación debilitante con alta morbilidad, sino que la proteinuria mantenida, por sí misma, puede acelerar la progresión a la insuficiencia y muerte renal. Esta particular morbilidad en el niño fue motivo de bien reglados estudios internacionales que, sobre la base de un elevado número de casos, estandarizaron de forma intencionada la dosificación de los corticoides y la aplicación de otras alternativas terapéuticas⁴. Entre estas otras alternativas, la ciclofosfamida y el clorambucil son los que se han mostrado más efica-

Correspondencia: Dra. D.^a I. Zamora.
Servicio de Nefrología.
Hospital Infantil La Fe.
Avda. Campanar, 21.
46009 Valencia.

ces, disminuyendo las necesidades de corticoides o consiguiendo la remisión en un pequeño porcentaje de SN corticorresistentes.

Desde 1985, y sobre la base teórica de la alteración de la inmunidad subyacente en el SN, se inició de forma simultánea en distintos centros la administración de CsA en niños con SN resistente a los corticoides o que presentaban una dependencia a los mismos. La acción de la CsA, aunque incompletamente conocida, parece deberse a la supresión de la respuesta de los linfocitos T, actuando selectivamente en varios niveles de la misma. Disminuye la secreción de linfocinas, interleukina I y II, producidas por la activación de los macrófagos y de los linfocitos T «activadores»⁵. En posible relación con el efecto beneficioso de la CsA en el tratamiento de niños con SN, la interleukina II se ha encontrado elevada en los que se muestran sensibles a la droga y baja en los que no responden.

El concretar con exactitud las indicaciones y el efecto beneficioso de la CsA en el síndrome nefrótico idiopático del niño resulta todavía difícil. La diversificación en los criterios de selección de pacientes, dosis de CsA administrada, duración del tratamiento y asociación o no de corticoides, imposibilitan un análisis conjunto de las distintas series publicadas. Por otra parte, la cortedad del número de casos en gran parte de ellas y la limitación del seguimiento, dificultan sacar conclusiones firmes sobre las indicaciones y efectividad de la CsA. A pesar de ello, varios hechos parecen evidentes: 1) La CsA, empleada como droga única, es capaz de mantener la remisión de los síndromes nefróticos *corticodependientes*. Tras la supresión de la droga no se modifica, sin embargo, su comportamiento ante la corticoterapia. Es decir, la CsA ejerce un efecto *suspensivo*, pero no curativo, de la enfermedad. 2) En el síndrome nefrótico *corticorresistente*, según las series más amplias, se obtiene la remisión total o parcial de la enfermedad en cerca del 30 % de los casos⁶. Para valorar la importancia terapéutica de este hecho debe tenerse en cuenta que, en su mayor parte, han sido casos previamente tratados con inmunosupresión clásica, ciclofosfamida o clorambucil, sin haber obtenido respuesta. Es decir, que la CsA *rescata* a un porcentaje de pacientes hasta ahora resistentes a las drogas utilizadas.

Así, la respuesta al tratamiento con CsA parece estrechamente correlacionada con la respuesta previa a los corticoides, sin duda, debido a la similitud de acción de ambas drogas. La casi totalidad de pacientes que responden a los corticoides lo hacen a la CsA, mientras que sólo un tercio escaso de los corticorresistentes se benefician en alguna medida de su uso. Por el contrario, la correlación entre respuesta a la CsA y el patrón histológico es pobre, no siendo éste un dato predictivo del efecto terapéutico de la droga.

COMPOSICION: UROBACTIAM 500. Cada vial contiene: Aztreonam (D.C.I.), 500 mg. Excipiente, c.s. Cada ampolla contiene: Agua p.l., 4 ml. **UROBACTIAM 1000.** Cada vial contiene: Aztreonam (D.C.I.), 1.000 mg. Excipiente, c.s. Cada ampolla contiene: Agua p.l., 4 ml. **PROPIEDADES:** Aztreonam constituye un medicamento adecuado para el tratamiento de las infecciones sistémicas ocasionadas por las cepas susceptibles de bacterias aeróbicas gramnegativas (incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*). **Microbiología:** En los ensayos «in vitro» han mostrado sensibilidad al Aztreonam los siguientes microorganismos gramnegativos: *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus indol-positivo* (*P. vulgaris*, *P. reiffgeri*, *P. morgani*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas spp.*, *Serratia marcescens*, *Providencia spp.*, *Salmonella* y *Shigella spp.*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* (incluyendo cepas productoras de penicilinas), *Citrobacter*. Aztreonam es activo, también frente a algunas cepas de *Acinetobacter*. **INDICACIONES:** Las indicaciones terapéuticas de Aztreonam, si bien vienen determinadas por la actividad antibacteriana y las características farmacocinéticas del nuevo medicamento antibiótico, se fijan teniendo en cuenta la posición del Aztreonam dentro del arsenal de medicamentos antibacterianos disponibles en función de las evidencias demostradas en los ensayos clínicos realizados. En el adulto las indicaciones terapéuticas son: • Infecciones de las vías urinarias altas y bajas complicadas o no. • Prostatitis agudas. • Uretritis gonocócicas. Aunque la sensibilidad al Aztreonam del microorganismo causante de la infección debe ser determinada mediante antibiograma, la severidad de la infección en muchos casos determina que no se requieran los resultados del mismo para iniciar la terapia. **POSOLOGIA Y MODO DE EMPLEO:** Aztreonam inyectable puede ser administrado por vía intramuscular. **Adultos:** Infecciones urinarias altas y/o complicadas: 1 gramo cada 12 horas. Prostatitis agudas: 1 gramo cada 12 horas. Infecciones urinarias bajas no complicadas y gonorrea aguda no complicada: dosis única de 1 gramo. **Ajuste de la dosificación en ancianos:** El estado renal es el factor de mayor importancia en la determinación de la dosis. Deberá usarse el aclaramiento de creatinina para fijar la dosificación apropiada, ya que la creatinina sérica no mide adecuadamente la función renal en estos pacientes. Los ancianos con un aclaramiento de la creatinina superior a 20 ml/minuto pueden recibir la dosis normal recomendada; si la cifra de aclaramiento de la creatinina es inferior, la dosis debe ajustarse siguiendo las indicaciones que se describen en este prospecto en el párrafo que sigue. **Ajuste de la dosificación en pacientes con insuficiencia renal:** Puesto que Aztreonam se elimina principalmente por el riñón, se recomienda la reducción de dosis en caso de insuficiencia renal. En los pacientes que tienen un aclaramiento de creatinina entre 10 ml y 30 ml por minuto, puede administrarse una dosis inicial de 1 g a 2 g seguida de dosis de mantenimiento mitad de la recomendada en pacientes con función renal normal. Cuando sólo se dispone del dato del nivel de creatinina en el suero, puede usarse la siguiente fórmula (basada en el sexo, el peso y la edad de los pacientes) para calcular el aclaramiento aproximado de creatinina. La creatinina en suero debe reflejar una situación estable de la función renal. **EN HOMBRE:** $\text{Peso (en kg)} \times (140 - \text{edad}) / 72 \times \text{creatinina en el suero (mg/dl)}$. **EN MUJERES:** $0,85 \times \text{el valor calculado para hombres}$. En pacientes con insuficiencia renal grave, con valores de aclaramiento de creatinina menor que 10 ml/minuto (por ejemplo sometidos a hemodiálisis), deberán darse inicialmente las dosis usuales de 0,5 g, 1 g ó 2 g. Las dosis de mantenimiento deberán ser de una cuarta parte de la dosis usual, administrándose a intervalos fijos de 6, 8 ó 12 horas. En infecciones severas, además de las dosis de mantenimiento señaladas deberá darse un octavo de la dosis inicial después de cada hemodiálisis. **NORMAS PARA LA CORRECTA ADMINISTRACION:** La solución inyectable se obtiene inyectando asepticamente en el vial el volumen adecuado de agua para inyección, agitando hasta obtener una solución completamente transparente. Dependiendo de la concentración de Aztreonam y del solvente usado, el producto preparado para ser inyectado, es una solución incolora o de color amarillo pajizo pálido, que con el reposo puede desarrollar un tinte ligeramente rosáceo. El pH de las soluciones varía entre 4,5 y 7,5 dependiendo del tipo y de la cantidad de solvente utilizado. En el caso de que el contenido total del frasco no se utilice en una dosis única, la porción de la solución sobrante deberá ser desechada. La solución inyectable de Aztreonam no deberá mezclarse con ningún otro medicamento, incluyendo antibióticos, salvo instrucción específica. **Solución para administración intramuscular:** Se recomiendan los siguientes volúmenes de diluyente para preparar la solución: Volumen del diluyente: UROBACTIAM 500, 1,5 ml. UROBACTIAM 1000, 3 ml. Las soluciones preparadas para ser administradas por vía intramuscular, deberán inyectarse antes de transcurridas 48 horas desde su preparación, cuando se hayan mantenido a temperatura ambiente (15° a 30° C); este plazo de uso se prolonga hasta 7 días cuando se hayan mantenido en nevera (entre 2° y 6°C). Se administra en inyección intramuscular profunda en una de las masas musculares grandes (tal como cuadrante superior externo de la región glútea o en la parte lateral del muslo). La tolerancia es buena haciendo innecesario el uso de anestésicos locales (la compatibilidad no ha

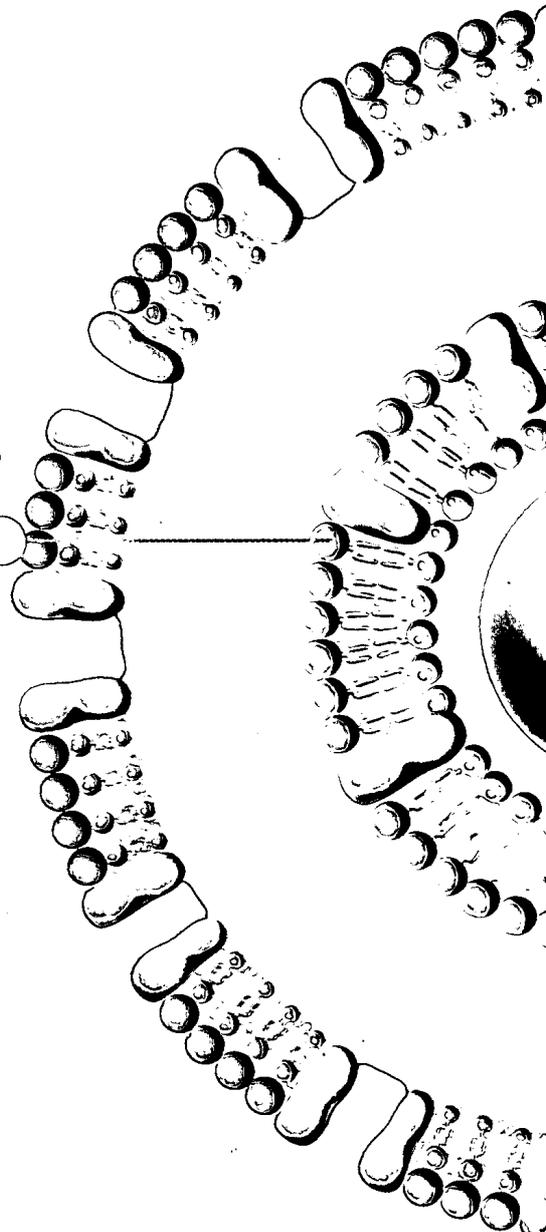
infecciones urinarias



UROBACTAM[®]

(Aztreonam)

directo al centro de los
gérmenes GRAM negativos



sido estudiada). **CONTRAINDICACIONES:** Aztreonam está contraindicado en pacientes con alergia conocida a este medicamento. Los estudios actuales señalan que no se produce reacción de hipersensibilidad cruzada con antibióticos betalactámicos; sin embargo como medida de precaución en pacientes con historia de reacciones de hipersensibilidad inmediata (anafiláctica o urticaria) a penicilinas o cefalosporinas, sólo se administrará cuando el beneficio que se espera obtener justifique el riesgo de una hipotética reacción alérgica grave. **PRECAUCIONES:** Los pacientes con disfunción renal conocida o sospechada deben someterse a una cuidadosa observación clínica y a los estudios de laboratorio adecuados, debido a que Aztreonam puede acumularse en suero y en los tejidos. En estos casos las dosis deben reducirse en la forma descrita en el apartado «Ajuste de la dosificación en pacientes con insuficiencia renal». La experiencia del empleo de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática es limitada. Se recomienda vigilar de manera adecuada la función hepática en tales pacientes, durante todo el tratamiento. El tratamiento con Aztreonam puede dar oportunidad a que se desarrollen microorganismos no susceptibles a este antibiótico y que sea necesario instaurar un tratamiento adecuado para su control. *Uso durante el embarazo, lactancia y niños:* No se han hecho estudios con este medicamento en muje-

res embarazadas. El Aztreonam no debe usarse durante el embarazo, salvo que el beneficio potencial del tratamiento justifique los posibles riesgos. En la leche de las madres sometidas a tratamiento con Aztreonam pueden encontrarse concentraciones del medicamento inferiores al 1% del nivel del medicamento en el suero materno. La seguridad y eficacia del uso del medicamento en niños no ha sido establecido. **EFFECTOS SECUNDARIOS:** Generalmente es bien tolerado. En los estudios clínicos, los efectos adversos fueron poco frecuentes. Sólo fue necesario suspender por ese motivo el tratamiento en menos de un 2% de los pacientes. Los efectos indeseables que se consideraron relacionados o posiblemente relacionados con el tratamiento fueron los siguientes: **Dermatológicos:** Rara vez erupciones cutáneas, prurito, urticaria, púrpura, eritema, Petequias y dermatitis exfoliativas. **Hematológicas:** Eosinofilia transitoria, aumentos transitorios en el tiempo de protrombina y en el tiempo de tromboplastina parcial (sin anomalías de sangrado); rara vez alteraciones en el número de plaquetas y anemia. **Hepatobiliares:** Elevaciones transitorias en las transaminasas hepáticas y en la fosfatasa alcalina, sin manifestaciones de signos o síntomas de disfunción hepatobiliar. Rara vez ictericia y hepatitis. **Gastrointestinales:** Diarrea, náusea y/o vómito, cólicos abdominales, úlcera en la boca y alteraciones en el gusto. **Reacciones locales:** Malestar en el sitio de la

inyección endovenosa y flebitis; ligero malestar en el sitio de la inyección intramuscular. *Otros efectos indeseables:* Vaginitis, candidiasis, hipotensión arterial, debilidad, confusión, embotamiento, vértigo, diaforesis, cefalea, sensibilidad en los senos, halitosis, dolores musculares, fiebre, malestar, estomudos y congestión nasal. En raras ocasiones aumento transitorio en la creatinina en suero. **INCOMPATIBILIDADES:** La solución de Aztreonam es incompatible con nafcilina sódica, con cefradina y con metronidazol. **INTOXICACION Y SU TRATAMIENTO:** Debido a su escasa toxicidad, es muy improbable la posibilidad de intoxicación por Aztreonam, principalmente si la dosificación se realiza de acuerdo con las normas señaladas. No obstante, en caso de producirse se suspenderá su administración y se instaurará tratamiento sintomático. **PRESENTACION:** UROBACTAM 500 Caja con un vial de 500 mg y ampolla disolvente. P.V.P. 1.640,— ptas. (IVA incl.) UROBACTAM 1000 Caja con un vial de 1.000 mg y ampolla disolvente. P.V.P. 3.069,— ptas. (IVA incl.).



Laboratorios
Dr. ESTEVE, S.A.

Frente a los logros obtenidos en la remisión del síndrome nefrótico es necesario valorar la posible yatrogenia de la droga. El uso de los inmunosupresores en el tratamiento del SN ha estado siempre condicionado por sus posibles efectos secundarios; en el caso de la CsA la nefrotoxicidad es el mayor riesgo. Las dosis de CsA comúnmente utilizadas son inferiores a las de los pacientes trasplantados. Con ellas, los efectos secundarios extrarrenales tienen escasa incidencia y son, en general, leves, sin precisar la supresión de la droga. La deficiente absorción de la CsA en niños con síndrome nefrótico en actividad y su alterada biodisponibilidad obligan en ocasiones a incrementar las dosis; el riesgo de nefrotoxicidad que ello supone hace necesaria la monitorización de los niveles sanguíneos de CsA.

La disminución del filtrado glomerular es poco común y, generalmente, reversible. En los SN corticorresistentes con progresivo deterioro de la función renal resulta, sin embargo, difícil afirmar si este obedece exclusivamente al proceso evolutivo de la enfermedad en sí mismo o se ve en alguna forma acelerado por la nefrotoxicidad de la CsA. Los estudios histológicos en biopsias iterativas muestran habitualmente resultados poco definidos, sin excluir lesiones atribuibles a la CsA.

En conclusión, la CsA puede ser una alternativa terapéutica en presencia de *toxicidad o contraindicación de la corticoterapia*. En el niño, un efecto adverso a considerar sería la influencia negativa de los corticoides sobre el crecimiento, especialmente en la época prepuberal. De los datos disponibles hasta el momento no puede concluirse si la asociación de la CsA a los corticoides disminuiría las necesidades de éstos en períodos largos de tratamiento; ésta es una alternativa que debería tenerse en cuenta. En los síndromes nefróticos *corticorresistentes*, en los que su persistencia entraña un alto riesgo de morbilidad y de evolución hacia la insuficiencia renal, estaría justificado ensayar el tratamiento con CsA una vez han fallado los tratamientos inmunosupresores convencionales. En estos casos, la sola remisión parcial con

normalización de la albúmina sérica y disminución de la proteinuria puede valorarse como un éxito terapéutico.

Sin embargo, aun afirmando que estamos ante un nuevo instrumento en el manejo del síndrome nefrótico idiopático del niño, el lugar de la CsA entre los esteroides y otros inmunosupresores debe ser evaluado en cada caso. Ello teniendo en cuenta que subsisten todavía muchos interrogantes: ¿Cuál es la mínima dosis terapéutica de CsA? ¿Cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento en cada caso? ¿Qué nivel de filtrado glomerular debería considerarse como impedimento para iniciar o mantener el tratamiento con CsA? La posibilidad de paliar la yatrogenia de la CsA sobre el riñón con drogas «mejoradoras» del flujo renal, antagonistas del calcio o inhibidores del enzima de conversión, ¿pueden permitir el tratamiento durante períodos más prolongados?

Todos estos aspectos deberán tenerse en cuenta a la hora de iniciar un tratamiento con CsA. Si consideramos el objetivo de todo tratamiento conseguir el máximo beneficio con el menor riesgo, debemos admitir que, en el tratamiento con CsA del síndrome nefrótico idiopático del niño, ello está todavía por definir.

Bibliografía

1. Matesanz R: En la era de la ciclosporina. *Nefrología* 8 (suppl 1):1, 1988.
2. Grupo de Estudio de la Sociedad Española de Nefrología: El empleo de ciclosporina en nefropatías glomerulares. Datos de 61 enfermos incluidos en el Estudio Cooperativo de la Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología* 8 (suppl 1):15-23, 1988.
3. Fodor P, Saitúa MT, Rodríguez E, González B y Schlesinger M: T-Cell dysfunction in minimal-change nephrotic syndrome of childhood. *Am J Dis Child* 136:713-717, 1982.
4. International Study of Kidney Disease in Children: Early identification of frequent relapsers among children with minimal change nephrotic syndrome. *J Pediatr* 101:514-518, 1982.
5. Kahan BD: Cyclosporine. *N Engl J Med* 321:1725-1738, 1989.
6. Trompeter RS: Immunosuppressive therapy in the nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 3:194-200, 1989.