

Glomeruloesclerosis segmentaria y focal: Respuesta al tratamiento con ciclosporina en adultos

M. A. Frutos, D. Burgos, G. Martín-Reyes, A. Valera, M. Cabello y E. López de Novales

Servicio de Nefrología. Hospital Regional de Málaga.

RESUMEN

En cinco pacientes adultos con síndrome nefrótico secundario a glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GSyF) se valoró la respuesta al tratamiento con ciclosporina (CsA). Durante seis meses recibieron CsA, inicialmente a 6 mg/kg/día, con posterior ajuste individual dependiendo de los niveles en sangre total. Un paciente que presentaba insuficiencia renal crónica al inicio abandonó el tratamiento a los tres meses por disminución del filtrado glomerular e hiperpotasemia. Durante los seis meses de tratamiento con CsA el filtrado glomerular (GFR) de los cuatro restantes también disminuyó, siendo este efecto secundario reversible al finalizar la administración de CsA. La proteinuria basal (g/día) de $10,6 \pm 3,5$ pasó a los seis meses a $6,6 \pm 2,7$ (NS), a $5,5 \pm 2,9$ ($p < 0,05$) a los ocho meses y a $5,1 \pm 2,5$ ($p < 0,05$) a los dieciocho meses.

Esta disminución de la proteinuria no se correlacionaba con la disminución transitoria del GFR, por lo que debería estar mediada por factores no hemodinámicos.

Nuestro estudio sugiere que la CsA no logra remisión completa o parcial del síndrome nefrótico por GSyF en adultos, si bien reduce significativamente la proteinuria, manteniéndose esta disminución al cabo de un año y sin que podamos valorar este efecto a largo plazo.

Palabras clave: **Ciclosporina. Síndrome nefrótico. Proteinuria. Glomerulosclerosis segmentaria y focal.**

FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS: TREATMENT RESPONSE WITH CYCLOSPORIN IN ADULTS

SUMMARY

We studied the response to cyclosporin therapy in 5 adult patients with nephrotic syndrome secondary to focal segmental glomerulosclerosis. All except one had a normal glomerular filtration rate (GFR). Cyclosporin was administered by mouth during 6 months, at an initial dose of 6 mg/kg/day, subsequent adjusted according to blood levels. A patient with renal insufficiency was dropped from the protocol in the third month

Correspondencia: Dr. Miguel A. de Frutos Sanz.
Servicio de Nefrología.
Hospital Regional de Málaga.
Avda. Carlos Haya, s/n.
29010 Málaga.

Aspectos parciales de estudio
fueron publicados en NEFROLOGÍA²²

due to a further rise in serum creatinine and hyperkalemia. The rest experienced a transitory decrease in the GFR. Basal proteinuria (g/day) was 10.6 ± 3.5 ; at 6th month 6.6 ± 2.7 (NS); 5.5 ± 2.9 at 8th month ($p < 0.05$) and 5.1 ± 2.5 at 18th month ($p < 0.059$). No patient achieved a complete or partial remission from the nephrotic syndrome.

The decrease in the proteinuria was not related to a decrease in GFR we can not explain how this effect is maintained one year after stopping treatment.

Key words: Cyclosporin. Nephrotic syndrome. Proteinuria. Focal segmental glomerulosclerosis.

Introducción

Algunos síndromes nefróticos idiopáticos del adulto presentan una evolución caracterizada por proteinuria elevada y estable, frecuentes recaídas y respuesta variable a los tratamientos habitualmente empleados. La prednisona consigue en la mayoría de los pacientes adultos con glomerulonefritis por cambios mínimos una remisión, pero no logra siempre evitar recidivas tras la suspensión o disminución de la dosis¹. La ciclofosfamida y el clorambucil disminuyen la frecuencia de recidivas en un buen porcentaje de casos, pero hay que tener cautela con su empleo por el riesgo de neoplasia y afectación gonadal².

El porcentaje de remisión con prednisona del síndrome nefrótico por glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GSyF) es inferior al 20 % y la evolución más usual es la persistencia de proteinuria masiva hasta la presentación de insuficiencia renal crónica³. En los últimos años se han elaborado diversos estudios colaborativos y ensayos aislados para valorar la utilidad de la ciclosporina* (CsA) en el síndrome nefrótico idiopático de niños y adultos⁴⁻¹¹ y en pacientes con síndrome nefrótico por lesiones mínimas, en las que se ha demostrado eficaz, no sucediendo lo mismo con el síndrome nefrótico por GSyF, en donde el porcentaje de remisiones ha sido bajo, predominando los casos sin respuesta (tabla I).

Tabla I. Glomeruloesclerosis segmentaria y focal

Casos	Remisión completa	Remisión parcial	Sin respuesta
1986, Lagrue ¹⁰	3	0	3
1987, Meyrier ¹¹	7	0	6
1987, Soc. Fran. Nefrol. ⁵ ..	23	4	9
1987, Niaudet (niños) ²¹	7	4	0
1988, Soc. Esp. Nefrol. ⁶	11	2	4
1988, Tejani (niños) ⁸	10	6	0
1989, Brodehl (niños) ⁷	7	0	2
1989, Meyrier (3 m) ¹⁵	28	5	3
(6 m)	11	2	4
Total	107	23	31
			53

* Sandimmun®

El presente estudio analiza la respuesta a corto plazo y la evolución al año de un grupo de pacientes adultos con síndrome nefrótico por GSyF tratados con CsA durante seis meses.

Pacientes y métodos

Cinco pacientes (dos varones y tres mujeres) de veinticuatro-sesenta y cinco años (media, 40,0), todos con síndrome nefrótico y biopsia renal de GSyF. La evolución de su nefropatía previa oscilaba entre veinticuatro y setenta meses (media, 46,4 meses). Tres de ellos habían recibido tratamiento con prednisona a dosis de 1,5-2 mg/kg/día, con descenso progresivo a partir del segundo mes y una duración entre dos y cuatro meses en el momento del diagnóstico histológico y en ninguno de ellos se obtuvo remisión del síndrome nefrótico. Ninguno había recibido tratamiento con esteroides, inmunosupresores, antiinflamatorios no esteroideos ni antiagregantes plaquetarios en los últimos seis meses.

Cuatro pacientes presentaban (cifras tensionales elevadas precisando antihipertensivos (dos captopril, uno betabloqueantes, uno captopril + betabloqueantes). Todos, excepto uno, presentaban cifras de filtrado glomerular normales.

Durante seis meses se les administró CsA por vía oral a dosis iniciales de 6 mg/kg divididas en dos tomas y modificadas individualmente a partir de la primera semana de tratamiento, dependiendo de los niveles de CsA en sangre total medidos con anticuerpo policlonal no específico, aceptando un rango terapéutico entre 200 y 800 ng/ml. Ningún paciente recibió prednisona junto a la CsA. Fueron estudiados de nuevo a los dos y a los doce meses de suspensión de la CsA.

Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar. Se realizó el t-test para valores pareados. Un valor de p de 0,05 o menor fue considerado representativo de significado estadístico.

Resultados

La CsA bien tolerada y todos los pacientes menos uno completaron el protocolo. El paciente que aban-

donó a los tres meses presentaba al inicio insuficiencia renal avanzada con Cr sérica de 4,3 mg/dl, cifra que se elevó hasta 5,6 mg/dl al final del tercer mes y que junto a hiperpotasemia y proteinuria de 10 g/día obligó a suspender la administración de CsA. Este paciente, tres meses después, continuaba con cifras elevadas de Cr sérica y evolucionó rápidamente hacia insuficiencia renal avanzada, necesitando tratamiento con hemodiálisis cinco meses después. La figura 1 representa la evolución de creatinina sérica, aclaramiento de creatinina y proteinuria.

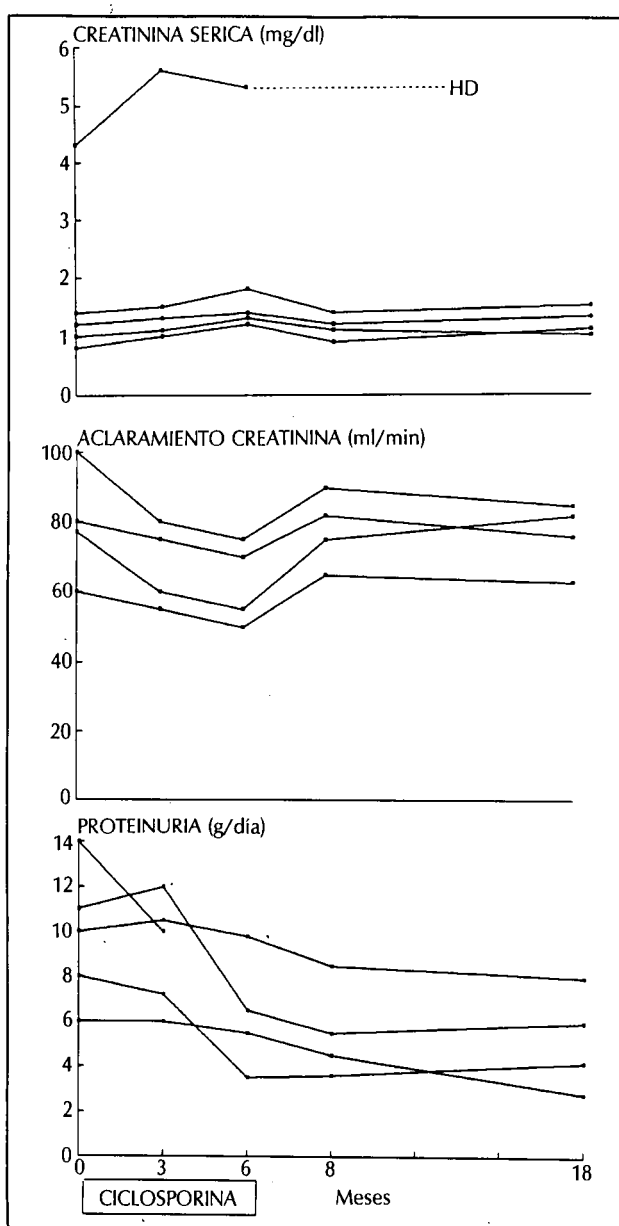


Fig. 1.—Modificaciones de la creatinina sérica, aclaramiento de creatinina y proteinuria de veinticuatro horas basalmente, durante los seis meses de tratamiento con CsA y a los dieciocho meses.

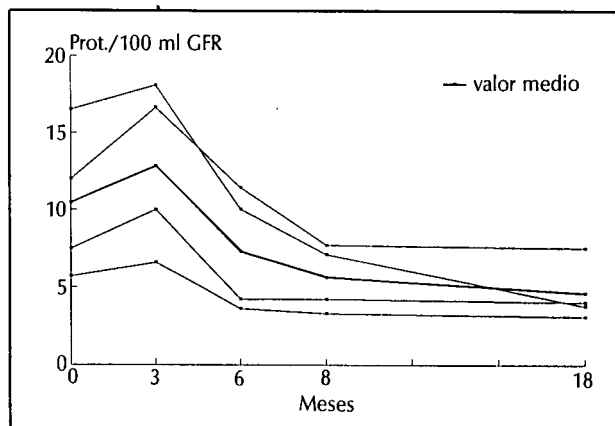


Fig. 2.—Evolución del cociente proteinuria en gramos/día y aclaramiento de creatinina en ml/min.

La proteinuria basal (g/día) de $10,6 \pm 3,5$ pasó a los seis meses a $6,2 \pm 2,7$ (NS), $5,5 \pm 2,9$ a los ocho meses ($p < 0,05$) y $5,1 \pm 2,5$ a los dieciocho meses ($p < 0,05$).

Con el fin de separar los cambios de la proteinuria debidos a disminución del GFR, se calculó la variación del cociente prot/100 ml GFR en cada momento del estudio, observando que la caída de la proteinuria al final del período de tratamiento no estaba producida por descenso del GFR (fig. 2).

Las concentraciones extremas de CsA en sangre total oscilaron entre 569 y 474 ng/ml en los meses primero y cuarto, respectivamente.

El control de la TA durante los seis meses de tratamiento con CsA no varió de forma apreciable y no fue necesario modificar las dosis antihipertensivas.

Los efectos secundarios observados fueron: disminución filtrado glomerular, 5/5; hipertricosis, 2/5; parestesias, 1/5, e hiperpotasemia, 1/5.

No se observaron modificaciones significativas en electrolitos, colesterol, triglicéridos ni albúmina sérica durante los seis meses de tratamiento.

Discusión

La evolución de los pacientes con GSyF es en general mala; entre los tres y seis años después del diagnóstico, el 60 % ha evolucionado hasta la IRC, incluso en diálisis. La desaparición o mejoría espontánea de la proteinuria o del SN son raras. La respuesta al tratamiento con esteroides o inmunosupresores es igualmente insatisfactoria¹²⁻¹⁵.

Los resultados de este estudio muestran que la CsA durante seis meses es capaz de disminuir la proteinuria, efecto que persiste tras la retirada de la droga, pero no de forma cuantitativamente suficiente como para inducir remisión del síndrome nefrótico, ni siquiera parcial.

Todos nuestros pacientes experimentaron una discreta pero evidente reducción del GFR, que se recuperó to-

talmente tras la suspensión de la droga. Los niveles sanguíneos de CsA para el método utilizado pueden ser considerados algo elevados para las recomendaciones actuales. El descenso de la proteinuria al final de los seis meses de tratamiento con CsA podría deberse al descenso en el GFR, pero la comparación del cociente Prot/100 ml GFR revela, no obstante, que el descenso del GFR no explica por sí solo el descenso de la proteinuria que es significativo a los ocho y dieciocho meses.

Un aspecto que merece destacarse es que el tratamiento con CsA se inició bastante tiempo después del comienzo del síndrome nefrótico. Esta circunstancia debería ser cuidadosamente analizada en series, en las que la respuesta individual es muy variada.

Para explicar el efecto antiproteinúrico de la CsA, debemos valorar su acción sobre mecanismos distintos de los específicamente asociados al control del flujo plasmático renal. La CsA modula la respuesta inmunorreguladora de las células T, bloqueando la síntesis o la regulación de linfoquinas¹⁶. Como el incremento de la permeabilidad de la membrana basal glomerular a las proteínas parece, en parte, debido a una pérdida de cargas aniónicas glomerulares, que se relaciona con una producción anómala de linfoquinas por las células T, la CsA parecería útil desde un punto de vista teórico^{17,18}.

Hasta el momento la mayoría de los estudios que valoran la CsA en el síndrome nefrótico idiopático de niños o adultos son series cortas y en enfermos poco seleccionados, defectos comunes a este trabajo. La acción beneficiosa de la CsA sobre el síndrome nefrótico de niños por GN de cambios mínimos y corticosensibles parece aceptada, quedando por definir tiempo de tratamiento y dosis. En adultos con lesiones mínimas, los porcentajes de remisión son más bajos y menores aún los porcentajes de remisión en adultos con GSyF⁵. Estudios con biopsias renales repetidas en pacientes con GSyF tratados con CsA han evidenciado lesiones vasculares y/o intersticiales más intensas que las pretratamiento. Este hallazgo no se ha visto en los pacientes con GN por cambios mínimos¹⁹.

El tratamiento con CsA no es útil en la prevención de la recidiva de GSyF tras el trasplante renal²⁰.

Parece claro que la respuesta a la CsA en el síndrome nefrótico idiopático se correlacionaría estrechamente con la respuesta a los esteroides. Pacientes con síndrome nefrótico corticosensible y con frecuentes recaídas tendrían una respuesta favorable a la CsA; tres de los pacientes aquí estudiados eran corticorresistentes.

De la experiencia acumulada parece deducirse que pacientes con síndrome nefrótico, insuficiencia renal e hipertensión arterial no son susceptibles de recibir CsA, siendo importantes en ellos los efectos secundarios¹⁹.

Concluimos que la CsA no logra remisión completa o incluso parcial del síndrome nefrótico en adultos con GSyF; que reduce la proteinuria a los dieciocho meses de evolución, pero sin que podamos valorar este efecto a más largo plazo. No conocemos exactamente el me-

canismo implicado en este efecto tardío, aparentemente no determinado por modificaciones hemodinámicas.

Bibliografía

- Schena FP y Cameron JS: Treatment of proteinuric idiopathic glomerulonephritis in adults: A retrospective survey. *Am J Med*, 83:315-326, 1988.
- Grube WE, Makker SP e Ingelfinger JR: Chlorambucil treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome. *N Engl J Med*, 295:746-749, 1976.
- Cameron JS y Glassock RJ: *Natural history and outcome of the nephrotic syndrome*. The nephrotic syndrome. New York. Marcel Dekker, 896-854, 1987.
- Maher ER, Sweny P, Chappel M, Varghese Z y Moorhead JF: Cyclosporin in the treatment of steroid-responsive and steroid-resistant nephrotic syndrome in adults. *Nephrol Dial Transplant*, 3:728-732, 1988.
- Meyrier A y Collaborative Group of the Société de Néphrologie. *Am J Nephrol*, 9 (suppl 1):65-71, 1989.
- 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.
- Brodehl J y Hoyer PF: Cyclosporin in idiopathic nephrotic syndrome of children. *Am J Nephrol*, 9 (suppl 1):61-64, 1989.
- Tejani A, Butt K, Trachtman H, Suthanthiran M, Rosenthal CJ y Khawar MR: Cyclosporine A induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. *Kidney Int*, 33:729-734, 1988.
- Zietse R, Wenting GJ, Kramer P, Mulder P, Schalekamp MA y Weimar W: Contrasting response to cyclosporin in refractory nephrotic syndrome. *Clin Nephrol*, 31:22-25, 1989.
- Laguerre C, Laurent J, Belghiti D y Roseva R: Cyclosporin and idiopathic nephrotic syndrome. *Lancet*, II:692-693, 1986.
- Meyrier A y Simon B: Traitement des syndromes nephrotiques corticorésistants de l'adulte. Lésions glomerulaires minimales et hyalinose segmentaire et focale. En *Actualités Nephrologiques de l'hospital Necker*. Flammarion, Medicine et Sciences, pp. 121-140, 1987.
- Korbet SM, Schwartz MM y Lewis EJ: The prognosis of focal segmental glomerular sclerosis of adulthood. *Medicine*, 65:304-311, 1986.
- Orofino L, Herrero J, Lamas S, Sagner T, Quereda C y Ortuño J: Hialinosis segmentaria y focal. Correlación clinicohistológica y factores pronósticos. *Nefrología*, 8:24-29, 1988.
- Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, Chantler C y Williams DG: The long term prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis: natural history and treatment. *Clin Nephrol*, 10:213-218, 1978.
- Beaufils H, Alphonse JC, Guedon J y Legrain M: Focal glomerulosclerosis: natural history and treatment. *Nephron*, 21:75-85, 1978.
- Borel JF y Lafferty KJ: Cyclosporine: Speculation about its mechanism of action. *Transplant Proc*, 15:1881, 1983.
- Levin M, Smith C, Walters MDS, Gascoigne P y Barrat TM: Steroid-responsive nephrotic syndrome: a generalized disorder of membrane negative charge. *Lancet*, 2:239-242, 1985.
- Shalhoub RJ: Pathogenesis of lipid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet*, 2:556-560, 1974.
- Meyrier A: Treatment of glomerular disease with cyclosporin A. *Nephrol Dial Transplant*, 4:932-931, 1989.
- Voets AJ, Hoistsma AJ y Koene RAP: Recurrence of nephrotic syndrome during cyclosporin treatment after renal transplantation. *Lancet*, 1:266-267, 1987.
- Niaudet P, Tete MJ, Mabit R y Buoyen M: Cyclosporin in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Pediatric Nephrology*, 1:C12, 1987.
- Frutos MA, Cabello M, González Molina M, Martín-Reyes G, Ramos B y López de Novales E: Tratamiento con ciclosporina de síndrome nefrótico asociado a glomerulonefritis por hialinosis segmentaria y focal. *Nefrología*, 8:136-139, 1988.