

## Tratamiento con ciclosporina A del síndrome nefrótico del adulto

S. Pons, R. López-Menchero, A. Abarca y A. Miguel

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Señor director:

Durante los últimos años se está extendiendo el uso de la ciclosporina A en el tratamiento de determinados casos de síndrome nefrótico<sup>1,2</sup>. Los resultados comunicados por diversos autores indican que los pacientes que obtendrían un mayor beneficio de este tipo de tratamiento serían aquellos afectados del síndrome nefrótico de cambios mínimos, siendo más discutido su efecto sobre la glomerulosclerosis focal y segmentaria y otros tipos de glomerulopatías; incluyendo algunas de origen no inmunológico<sup>3</sup>. También se han descrito resultados favorables en la nefropatía lúpica, especialmente en la forma proliferativa difusa<sup>4</sup>.

Con todo ello sigue en debate el escalón terapéutico que debe ocupar la ciclosporina al lado de los corticoides y otros inmunosupresores como la ciclofosfamida o la azatioprina. También está por definir la pauta de dosificación (dosis inicial, reducción de dosis, tiempo de tratamiento...) que suponga un máximo beneficio con un menor riesgo de toxicidad, en especial la nefrotoxicidad a largo plazo<sup>5</sup>.

A continuación exponemos nueve casos de síndrome nefrótico tratados en nuestro Servicio con ciclosporina A asociada a pequeñas dosis de prednisona.

Se estudió el efecto de la ciclosporina A (CyA) en nueve pacientes adultos (tabla) afectados de síndrome nefrótico secundario a las siguientes glomerulopatías:

— Síndrome nefrótico con lesiones mínimas (SNLM): dos casos. En el primero de ellos, el síndrome nefrótico cedió con prednisona a las dosis habituales (dosis de 80 mg/kg/día y progresiva reducción tras conseguir la remisión). Se suprimieron los corticoides tras dos meses de tratamiento, recidivando el síndrome nefrótico antes de un mes. En el otro paciente apareció una reacción psicótica por corticoides que obligó a retirarlos a los veinte días de tratamiento.

— Glomerulosclerosis focal y segmentaria (GSFS): dos

casos, ambos corticorresistentes tras diez semanas de tratamiento. En uno de ellos se ensayó el tratamiento con ciclofosfamida a dosis de 2 mg/kg/día durante doce semanas, sin obtener ninguna respuesta favorable.

— Nefropatía lúpica: tres casos, todos corticorresistentes tras más de dos años de tratamiento. En uno se ensayó el tratamiento con ciclofosfamida, apareciendo una aplasia de médula ósea que obligó a suspenderlo a los veinte días de tratamiento. En dos de ellos se disponía de biopsia renal, correspondiendo ambos a glomerulopatía lúpica tipo IV de la clasificación de la OMS.

— Síndrome de Alport: un caso.

— Nefropatía por cadenas ligeras: un caso.

En el momento de ser incluidos en el estudio, todos los pacientes eran normotensos y tenían función renal normal.

La duración del estudio fue de seis meses, salvo en la nefropatía lúpica, en la que se prolongó a doce meses.

La CyA se administró a dosis de 5 mg/kg/día en dos tomas, la última a las veintiuna horas.

La dosis de prednisona se redujo progresivamente hasta alcanzar los 5-10 mg/día.

Las dosis de CyA se reducirían en el caso de que la proteinuria descendiera por debajo del rango nefrótico, los niveles del fármaco superaran los 250 ng/ml o aparecieran efectos secundarios importantes. La reducción se efectuaría de 5 a 4, 3 y 2,5 mg/kg/día sucesivamente. El tratamiento se suspendería en el caso de progresión de los efectos secundarios importantes o ante la falta de respuesta al tratamiento a los seis meses. Los niveles de CyA (RIA, reactivo monoclonal en sangre total) se midieron semanalmente durante el primer mes, quincenalmente durante el segundo mes y mensualmente durante el período de seguimiento. El resto de controles periódicos efectuados incluían función renal, enzimas hepáticas y parámetros hematológicos. En los tres pacientes con LES se determinaron también las fracciones del complemento y los títulos de anti-DNA nativo.

En los dos pacientes afectados de SNLM, la proteinuria pasó de un promedio de 6,1 g/24 h a 0,4 g/24 h a los seis meses. La remisión del síndrome nefrótico se produjo antes de los treinta primeros días de tratamiento en ambos. El tratamiento se suspendió a los seis meses, recidivando el síndrome nefrótico a los cuarenta y sesenta y cin-

Correspondencia: Dr. R. Rosalén Archer.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Universitario.  
Avda. Blasco Ibáñez, 17.  
46010 Valencia.

**Tabla I.** Tabla de pacientes tratados con CyA con los valores de la proteinuria inicial y tras seis meses de tratamiento

Caso	Sexo	Edad	Tipo	R. corticoides	Proteinuria basal	g/24 h 6 m postratamiento
1	M	18	SNLM	C. dependencia	4,2	0,2
2	M	23	SNLM	Reac. psicótica	8,0	0,8
3	V	16	GSFS	C. resistencia	10,1	5,8
4	M	27	GSFS	C. resistencia	18,3	15,6
5	M	24	NL(T-IV)	C. resistencia	8,1	1,6
6	M	18	NL(T-IV)	C. resistencia	7,0	0,5
7	M	25	NL#	C. resistencia*	6,5	0,0
8	V	17	Alport	C. resistencia	6,0	7,0
9	V	50	NCL	C. resistencia	7,0	5,7

SNLM: síndrome nefrótico de lesiones mínimas. GSFS: glomerulosclerosis focal y segmentaria. NL: nefropatía lúpica. NCL: nefropatía por cadenas ligeras. # Sin control histológico. \* Aplasia medular por ciclofosfamida.

co días. En uno de ellos se reinició el tratamiento con CyA, consiguiendo de nuevo la remisión.

En los dos pacientes con GSFS no se consiguió la remisión del síndrome nefrótico, pasando la proteinuria de 14,2 g/24 h a 10,7 g/24 h a los seis meses. Tampoco se obtuvo ninguna respuesta en el síndrome de Alport ni en la nefropatía por cadenas ligeras.

En los casos de nefropatía lúpica, la proteinuria, de un promedio inicial de 7,2 g/24 h (máx., 8,1; mín., 7,0), descendió por debajo del rango nefrótico a los treinta días de tratamiento y se mantuvo en una media de 0,7 g/24 h (máx., 1,6; mín., 0) a los seis meses y de 0,1 g/24 h (máx., 0,3; mín., 0) a los doce meses. En uno de los pacientes se suspendió el tratamiento a los doce meses, recidivando el síndrome nefrótico.

Los niveles sanguíneos de CyA no superaron en ningún momento el rango de 250 ng/ml.

Entre los efectos secundarios observados, la hipertensión arterial fue el más frecuente e importante. Apareció en cinco de los nueve pacientes tratados y se controló fácilmente con diuréticos y/o  $\beta$ -bloqueantes.

Otros efectos secundarios, que no requirieron tratamiento específico, fueron: hipertricosis (dos pacientes), hiperplasia gingival (dos pacientes), crisis de sofocación (un paciente), calambres musculares (un paciente) y tensiones premenstruales (un paciente).

En ningún caso los efectos secundarios aparecidos precisaron modificación de la dosis de CyA para su control.

En cuanto a los parámetros hematológicos y enzimas hepáticas, no se produjeron cambios significativos. A lo largo del tratamiento, las cifras de creatinina se mantuvieron dentro del rango de normalidad (máx., 1,2 mg/dl), sin aumentar en ningún momento por encima del 30 % de su valor basal.

Tanto en los casos de SNLM como en los de nefropatía lúpica se produjo un aumento en la concentración de las proteínas plasmáticas (media inicial de 5,5 g/dl  $\pm$  1,1, 6,4 g/dl  $\pm$  0,4 a los seis meses de tratamiento), así como una disminución en la concentración del colesterol sérico en los casos de nefropatía lúpica (media inicial de 434

mg/dl  $\pm$  64, 258 mg/dl  $\pm$  24 a los seis meses y 249 mg/dl  $\pm$  38 a los doce meses). En los dos pacientes con SNLM, el colesterol inicial era menor de 250 mg/dl.

En los pacientes con nefropatía lúpica no se modificaron las fracciones del complemento, que se hallaban descendidas desde el diagnóstico. En dos pacientes, los anti-DNA permanecieron positivos, mientras que en uno de ellos se negativizaron a los tres meses de tratamiento, permaneciendo negativos a los doce meses.

De los resultados obtenidos, nuestras conclusiones son las siguientes:

1. La ciclosporina A fue capaz de inducir la remisión del síndrome nefrótico producido por la nefropatía de cambios mínimos y la nefropatía lúpica. La mejoría en la calidad de vida en estos pacientes fue evidente. Sin embargo, el síndrome nefrótico recidivó al retirar el fármaco. Así pues, la ciclosporina A estaría indicada en estas dos entidades ante la aparición de corticorresistencia, cortico-dependencia con recidivas frecuentes o la aparición de efectos secundarios importantes con los corticoides o la ciclofosfamida.

2. No se obtuvo ningún beneficio en los demás casos de síndrome nefrótico estudiados.

3. A las dosis empleadas (2,5 a 5 mg/kg/día, con niveles sanguíneos  $\leq$  250 ng/ml), el único efecto secundario importante fue la aparición de hipertensión arterial, que fue fácilmente controlada. No se observó ningún signo clínico de toxicidad orgánica durante el período de estudio; sin embargo, lo limitado de éste y la ausencia de un control histopatológico postratamiento no permiten descartar la aparición de toxicidad tardía, en especial de nefrotoxicidad.

## Bibliografía

1. Cattran DC, Dossetor J, Halloran PF, Cardella C, Stiller C, Keown P y Clark WF: Ciclosporin in glomerulonephritis. A pilot study. En

S. PONS y cols.

- Schindler R (ed.). *Ciclosporine in autoimmune diseases*. Springer-Verlag. Berlin, pp. 311-315, 1985.
2. Meyrier A, Simon P, Perret G y Condamine Meyrier MC: Use of ciclosporin in idiopathic corticoreistant or corticodependant nephrotic syndrome (minimal change glomerulopathy and focal segmental hyalinosis). En Schindler R (ed.). *Ciclosporine in autoimmune diseases*. Springer-Verlag. Berlin, pp. 316-322, 1985.
  3. Meyrier A: Treatment of glomerular disease with cyclosporine A. *Nephrol Dial Transplant*, 4:923-931, 1989.
  4. Favre H, Miescher PA, Huang YP, Chatelanat F y Mihatsch MJ: Ciclosporin in the treatment of lupus nephritis. *Am J Nephrol*, 9 (Suppl. 1):57-60, 1989.
  5. Puschett JB, Greenberg A, Holley J y McCauley J: The spectrum of ciclosporin nephrotoxicity. *Am J Nephrol*, 10:296-309, 1990.