

Nuevas alternativas inmunosupresoras en las enfermedades glomerulares pediátricas

I. Zamora

Servicio de Nefrología Infantil. Hospital Universitario La Fe. Valencia

NefroPlus 2010;3(1):1-8

RESUMEN

Dentro de las glomerulopatías del niño, la más frecuente es el síndrome nefrótico idiopático, que desde hace más de cuatro décadas ha sido clasificado y protocolizado en su tratamiento inicial y de recaídas. No obstante, existe un pequeño porcentaje de pacientes corticorresistentes y un número mayor que evolucionan a la corticodependencia durante muchos años, hasta décadas, con necesidad a veces de importante inmunosupresión.

A lo largo de los años se han ido incorporando sucesivos inmunosupresores para obtener la remisión en corticorresistentes y mantenerla en los corticodependientes. Ciclosporina, tacrolimus, micofenolato y más recientemente rituximab obtienen resultados favorables, que analizaremos en esta revisión.

Otras glomerulopatías (IgA, neuropatía de la púrpura de Schönlein-Henoch, membranoproliferativa, membranosa y nefropatía lúpica) son mucho menos frecuentes, por lo que existe menor experiencia reflejada en la literatura. Básicamente, los tratamientos se toman de la experiencia en adultos y no están protocolizados. No existe nivel de evidencia en ningún caso. Recogemos los resultados de las series más amplias que reflejan los resultados de antiguos y nuevos inmunosupresores, cuando estos datos existen, en las distintas glomerulopatías mencionadas.

Palabras clave: Síndrome nefrótico idiopático infantil. Glomerulopatías en el niño. Micofenolato. Rituximab. Tacrolimus.

CRITERIOS DE LA REVISIÓN: Se ha realizado mediante estudio bibliográfico, fundamentalmente en los últimos 10 años en Medline y PubMed, utilizando los términos: tratamiento en niños del SNI, glomerulopatía lúpica, IgA, nefropatía de la púrpura de Schönlein-Henoch, membranosa y membranoproliferativa.

INTRODUCCIÓN

Dentro de la patología glomerular del niño destaca, por su frecuencia, el síndrome nefrótico idiopático (SNI) con histología de cambios mínimos, glomerulonefritis mesangial con o sin depósitos de inmunoglobulina M (IgM) y la esclerosis segmentaria y focal. La mayor parte (85-90%) de los niños con SNI responden a los esteroides y no son sometidos a biopsias. A pesar de ello, según el Registro Nacional de Glomerulopatías, el 37% de las biopsias en menores de 15 años durante el período 1994-2008, que recoge 831 biopsias infantiles, son SNI. La siguiente en frecuencia es la glomerulonefritis IgA (20%) seguida de la nefropatía lúpica (6,4%) y con mínima presencia (2,8 y 2,9%) la membranoproliferativa y la membranosa, respectivamente.

Al abordar las nuevas alternativas de tratamiento, la amplitud de la revisión estará modulada por la frecuen-

cia de cada patología, tanto por interés clínico como por la existencia de datos bibliográficos.

SÍNDROME NEFRÓTICO IDIOPÁTICO

La mayor parte de los pacientes con SNI son corticosenesibles, sin embargo, un alto porcentaje de ellos presentan recaídas frecuentes o corticodependencia (SNCD) con serios efectos secundarios a su prolongada administración. Los agentes alquilantes, como la ciclofosfamida (CFM), son los fármacos de elección, fundamentalmente en recaídas frecuentes. La ciclosporina (CsA), ampliamente utilizada, obtiene remisiones pero con posterior dependencia. La nefrotoxicidad y la posible resistencia en sucesivos tratamientos limitan su indicación durante períodos prolongados.

Se han usado otras estrategias como tacrolimus (TAC), micofenolato (MMF) y más recientemente rituximab.

Correspondencia: Isabel Zamora Martí
Servicio de Nefrología Infantil.
Hospital Universitario La Fe. Valencia.
zamora_isamar@gva.es

El SNI corticorresistente (SNCR), aunque escaso en frecuencia, tiene un mal pronóstico con evolución a la enfermedad renal terminal (ERT) en más del 50% de los casos, lo que justifica la agresividad en su tratamiento. Las alternativas terapéuticas han sido las mismas que en los casos corticodependientes (CD). La CFM en monoterapia no es efectiva. La CsA y la CFM más metilprednisolona obtienen respuestas variables según las series y con efectos secundarios importantes, especialmente la última. Otras alternativas han sido la CFM i.v. y la plasmáferesis referida sólo en casos aislados. Igualmente existen experiencias con TAC, MMF y rituximab.

Los datos sobre eficacia son difíciles de comparar debido a los distintos criterios para la calificación de SNCR y fundamentalmente por carecer, en la mayoría de los casos, de estudio genético. Las formas genéticas, por anomalías en los genes codificadores de las proteínas del podocito, NPHS1, NPHS2 y WT1, son resistentes al tratamiento y por ello deberían estar excluidas en el análisis de resultados.

Tacrolimus en SNI

Existen escasas referencias al uso de TAC tanto en el SNCD como en el SNCR en niños. Sus bases de acción son desconocidas, pero sin duda el efecto inmunosupresor tiene un papel importante y, en este sentido, TAC es más potente que la CsA, aunque su mecanismo de acción es similar. Se ha señalado su mayor efecto en la inhibición de la liberación de citocinas o la mayor supresión del factor de permeabilidad (VPF). Acciones hemodinámicas intrarrenales y/o la estabilización de la permeabilidad de la membrana basal han sido también invocadas.

En 1993 se publicó un estudio piloto¹ en 7 pacientes con SNCR, incluyendo a 4 niños con esclerosis segmentaria y focal (ESF), tres previamente resistentes a la CsA. En 2 casos hubo una remisión completa (RC) y en otro una remisión parcial (RP). Se concluía que el TAC era efectivo, planteándose dudas sobre dosis y tiempo de tratamiento y reservas por su posible nefrotoxicidad.

El trabajo de Loeffler², que incluye a 16 pacientes, SNCD o SNCR, muestra RC en el 81% de los casos, con un 13% adicional de RP, lo que indica que la respuesta a la CsA no determina la respuesta al TAC. Butani³, de 16 casos con SNCR y con estudio genético, encuentra RC en 15 casos, pero con un porcentaje de recaídas del 47%. Peores resultados se observan en otro estudio⁴, sobre 20 casos de ESF tratados durante 12 meses con TAC, esteroides e inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA). En un 40% hubo RC, en un 45% RP y en un 15% no hubo respuesta, y señala el alto porcentaje de recaídas tras la

supresión. En un trabajo reciente⁵, prospectivo, que incluye a 22 niños, se obtiene RC en el 84% y RP en un 10,5% adicional. Se incluían 4 pacientes resistentes a CsA, dos de los cuales presentaron RC y otro RP. Un estudio aleatorizado⁶, prospectivo, compara CsA y TAC en SNCR y estudio genético. Con una elevada tasa de RC y RP en ambos grupos, no hay diferencias significativas, si bien los tratados con CsA presentaron mayor número de recaídas.

En pacientes con SNCD la experiencia es más limitada⁷; este estudio sugiere que la eficacia de TAC frente a CsA es similar.

Micofenolato mofetil en SNI

El MMF es un profármaco inmunosupresor cuyo componente activo, ácido micofenólico (MPA), inhibe la síntesis de las purinas, la proliferación de los linfocitos T y B y la supresión de la formación de anticuerpos por los linfocitos B. También inhibe la proliferación de las células mesangiales y fibroblastos reduciendo la proteinuria y la fibrosis.

La ausencia de efectos tóxicos renales o metabólicos lo hacen de elección frente a la CsA, si bien sus precisas indicaciones, dosis y duración del tratamiento están por definir.

Briggs fue el primero en usar empíricamente MMF para el tratamiento del SNCR y SNDC. Presenta a 8 pacientes. En monoterapia o con dosis bajas de esteroides, consiguió una importante reducción de la proteinuria y/o estabilización de la creatinina. Desde entonces se han publicado múltiples trabajos en adultos y niños con SNI, fundamentalmente CD, aunque hay algunas series CR.

Bagga⁸ realizó un estudio prospectivo sobre 19 casos CD, y tratamiento de un año con MMF y dosis progresivamente descendentes de metilprednisolona. Considerando fallo de tratamiento más de 3 recaídas, lo hubo en 4 pacientes. El número de recaídas disminuye, así como la dosis de esteroides, incluso pueden suspenderse en 8 pacientes. Tras la supresión del MMF, el 52,6% de los pacientes permanecen CD. Se sugiere que tratamientos más prolongados pueden evitar la CD posterior. Lo mismo se comenta en un trabajo⁹ posterior del mismo grupo de 42 pacientes tratados entre 6-45 meses (media 14 meses). Al año, un 76% presentan menos del 50% de recaídas, un 21,4% se mantienen en remisión. El número de recaídas llega a 0,3 recaídas/año en los tratados más de 18 meses, e igualmente disminuye la CD posterior. Hogg¹⁰, en un estudio multicéntrico, prospectivo, con 33 pacientes CD tratados con

MMF durante 6 meses y prednisona alterna, obtiene un 75% de remisiones.

De gran interés es el trabajo de Dorresteiju¹¹. Es un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, que incluye a 24 pacientes con SNCD, y LM, con dos grupos de tratamiento: 12 pacientes reciben MMF (1.200 mg/m²/día) y 12 CsA (4-5 mg/kg/día) durante 12 meses. Se valoran el número de recaídas y los efectos secundarios. El número de recaídas es mayor bajo MMF, 0,83/año frente a 0,08 con CsA (p = 0,08). No se observan efectos secundarios significativos con MMF. Los tratados con CsA presentan disminución de filtrado glomerular, mayor frecuencia de hipertensión y de anemia. Se concluye que el MMF ejerce un efecto beneficioso por su mejor perfil de seguridad.

En SNCR hay menos datos. Montane¹² trata con MMF + IECA a 9 niños y adultos con ESF (sin estudio genético) con una disminución de la proteinuria de un 72% a los 6 meses de tratamiento y que persiste durante los 24 meses de observación.

Recientemente se han publicado dos estudios^{13,14}. El primero incluye a 52 niños, previamente tratados con CFM, y 34 de ellos con CsA. En este último grupo se obtiene una RC en el 20,6%, RP en el 38,6% y resistencia en el 41,2%. En los no tratados con CsA la respuesta es similar, 27,8%, 33,3% y 38,9% para RC, RP o resistencia, respectivamente. Concluye que en un 59% de los casos existe efectividad. Como efectos secundarios, leves, señala problemas gastrointestinales en el 21%. El segundo trabajo incluye a 24 niños, menores de 2 años, CR con diversas histologías. Después de 2 meses, el 37,5% entran en RC y el 31,2% en RP y a los 6 meses el número de RC alcanza el 62,5%.

Rituximab en SNI

En 1974, Shaloub propuso que el SNCS asociado a LM era una alteración en la función de las células T con liberación de un factor circulante que induce proteinuria. Más recientemente se ha demostrado la importante contribución de los linfocitos B. Con los conceptos actuales, tanto los linfocitos T como los B están implicados en la patogenia del SNI. Estas hipótesis se basan en: 1) la recurrencia del SNI tras trasplante; 2) la reducción del número de linfocitos B tras la remisión, y 3) la remisión de la enfermedad tras la depleción de células B. Esto último se puede conseguir con el anticuerpo monoclonal, quimérico, rituximab.

En los últimos 5 años, se han comunicado casos de tratamiento con rituximab en el SNCD o SNCR, así como en la recidiva del síndrome nefrótico postrasplante.

En 2004, Benz¹⁵ comunicó un caso de SNCD tratado evolutivamente con CFM, CsA y TAC manteniendo la CD, y que a los 15 años desarrolla una púrpura trombocitopénica idiopática. El tratamiento con rituximab resultó en remisión del SN. Gilbert¹⁶ presenta el caso de una paciente con SNCD tratada con rituximab en la que se consiguió la remisión, que persiste durante 9 meses, con reducción significativa del tratamiento inmunosupresor previo. Dos semanas antes de su recaída hubo reaparición de CD 19.

En 2008, Peters¹⁷, sobre 4 pacientes, incluía uno CD y otro CR con RP tras distintos tratamientos, mostrando una buena respuesta. Se observa la posibilidad del desarrollo de anticuerpos frente a rituximab, que limiten los retratamientos.

Las dosis empleadas difieren en los distintos trabajos, aunque 4 dosis de 375 mg/m² administradas semanalmente son las más empleadas.

En un muy reciente trabajo¹⁸ se presentan 10 niños CD que precisan asociación de inmunosupresores (doble o triple terapia). Tras una sola dosis de rituximab (375 mg/m²) los linfocitos CD19 persisten suprimidos entre 0-5 meses y el número de recaídas y la dosis de prednisona pretratamiento y postratamiento se reduce de 4,1 recaídas/año a 0,6/año y de 0,39 a 0,15 mg/kg/día. En 5 pacientes se mantiene la CsA y no presentan recaídas. Se sugiere el potencial papel de la CsA para mantener la remisión.

El primer estudio multicéntrico, retrospectivo¹⁹, incluye 20 casos CD y 2 CR pero CD tras CsA, que precisan alta inmunosupresión. Se administra rituximab, entre 2-4 dosis y con un seguimiento medio de 9,5 meses (5-37). En todos se obtiene desaparición de linfocitos CD19, que persiste entre 2-11 meses (media 6 meses), independientemente del número de dosis y de la presencia o no de recaídas. Uno o más inmunosupresores pueden suspenderse en el 86% de casos entre 3-13 meses (media 4 meses). Los pacientes reciben de nuevo rituximab, 12 casos, cuando CD 19 es mayor del 1% aun en remisión. De los 22 pacientes, siete son tratados con SN activo, en cuatro no hay respuesta y tres remiten entre 2-4 semanas, sugiriendo que el efecto se demora, y la disminución de la inmunosupresión debería no ser inmediata.

Otro estudio retrospectivo multicéntrico recoge 70 pacientes de 25 centros, 28 SNCD, 27 SNCR y 15 de recurrencia postrasplante. La mayor parte reciben 4 dosis (20). Se valora buena respuesta en el 82% de los SNCD, 44% en CR y 60% en recidivas postrasplante, con efectos secundarios en un 27%, leves. Un único estudio prospectivo²¹ trata a 12 pacientes con SNCD (11 LM y 1 ESF) con una sola dosis. En todos se pueden suprimir los esteroides y en ocho toda la inmunosupresión. Nueve presentan recaídas

en un tiempo medio de 129 días. Concluye que el efecto es beneficioso, temporal, y plantea la administración de una sola dosis cada varios meses.

La experiencia en SNCR es más reducida. En el estudio de Guignonis¹⁹ se incluyen 2 CR sensibles a la CsA, pero no son valorados independientemente. Suri²² presenta un caso, con estudio genético, CR que es tratado con CsA, desarrollando un síndrome hemolítico-urémico que obliga a su supresión. Con rituximab, 4 dosis, remite en ausencia de inmunosupresión concomitante. Peters¹⁷ trata dos CR con ESF. El primero, con esclerosis glomerular del 80%, no responde a 2 dosis de rituximab. El segundo presenta remisión, manteniéndola con dosis bajas de prednisona y TAC. Se apunta que el grado de esclerosis glomerular puede ser la causa de la resistencia, si bien se han comunicado buenos resultados aun con ERC²³. En el estudio de Prytula⁵ se incluían 27 pacientes CR en los cuales la remisión fue del 44% frente al 82% de los CD. Muy recientemente, Sharma²⁴ presenta un CR con remisión bajo MMF y especula sobre el potencial papel del MMF en mantener la remisión, por su acción sobre los linfocitos B.

En 7 casos de recurrencia postrasplante^{17,25,26}, Nozu presenta a un paciente con recidiva que a los 4 meses desarrolla un síndrome linfoproliferativo (PTLD). El tratamiento con rituximab resulta en remisión del SN. Se sugiere que la eficacia de rituximab y que la activación de las células B puede tener un papel principal en la recurrencia. En 2006²⁶ se refiere un caso de recurrencia que desarrolla un rechazo vascular tratado con rituximab con resolución del rechazo y de la recidiva. Marks²⁷, por el contrario, presenta la ineficacia de rituximab en un paciente.

Estos resultados, junto con los presentados en adultos, sugieren que la respuesta en los casos de recidiva es variable y menos favorable que en los SN en riñones nativos.

Los resultados de rituximab, aunque en principio favorables, sobre todo en SNCD, deben tomarse con reservas. Se trata de casos puntuales o series pequeñas, y sólo existe un trabajo prospectivo. El sesgo de comunicar sólo los resultados favorables debe tenerse en cuenta.

Y, por último, existe el riesgo de efectos secundarios, de infecciones graves y efectos adversos severos pulmonares^{28,29}, y la posibilidad de desarrollo de leucoencefalopatía múltiple progresiva por estimulación del virus JC.

NEFROPATÍA IgA

La nefropatía IgA es la enfermedad glomerular más frecuente en niños y adolescentes en los que se realiza una

biopsia renal por microhematuria, macrohematuria recurrente o alteraciones urinarias. Su prevalencia varía según los criterios de biopsia. Su pronóstico es considerado benigno, pero su lenta evolución ha sesgado este pronóstico. Así, en un estudio de 1991 se observa que un 45% de niños presentan, a los 10 años, datos de enfermedad activa. Los pacientes con mínimas anomalías urinarias pueden evolucionar a la curación (o enfermedad silente). En un estudio reciente³⁰ un tercio no tienen signos urinarios y otro tercio sólo anomalías menores, pero el restante tercio tiene ERC tras 20 años de seguimiento y un 10%, ERT.

Son necesarios criterios pronósticos que justifiquen tratamientos potencialmente beneficiosos. Los datos clínicos serían: moderada o severa proteinuria, insuficiencia renal e hipertensión. En la mayoría, el nivel de proteinuria se correlaciona con la severidad del daño histológico, aunque en un pequeño número la presencia de SN se asocia a LM, sensible a esteroides semejante al SNI. La hematuria macroscópica no es un riesgo de progresión, sí lo es la microhematuria (55 frente al 36%), aunque es posible que la macrohematuria favorezca un diagnóstico más temprano. Datos histológicos de mal pronóstico incluyen esclerosis glomerular, semilunas fibrosas, atrofia tubular y fibrosis intersticial. Desafortunadamente, ninguno de los datos, tanto clínicos como histológicos, tiene suficiente especificidad para marcar el pronóstico individual.

La mayoría de los estudios incluye a pocos pacientes. Por otra parte, la lenta evolución natural de la enfermedad obliga a emplear marcadores secundarios, como disminución de hematuria-proteinuria o mejoría histológica, más que la presencia o no de ERC.

Debe mantenerse la presión arterial en rangos de normalidad, según edad, sexo y talla, con antagonistas de la angiotensina³¹. La amigdalectomía hace desaparecer o disminuir los episodios de hematuria macroscópica, pero se dispone de pocos datos de evolución a largo plazo.

En niños con proteinuria nefrótica se han ensayado los esteroides solos o asociados a otros inmunosupresores³². Yoshikawa incluye a 80 niños con dos grupos de tratamiento: prednisona, azatioprina y anticoagulantes frente a prednisona y anticoagulantes, y concluye que la terapia combinada es más eficaz. La mizoribina mejora la proteinuria. El control por biopsias muestra que las lesiones no progresan o incluso se reducen, aunque otros trabajos muestran un incremento en los índices de cronicidad.

Lim³³, en 18 niños tratados con CsA durante 8-12 meses, observa una disminución significativa de la proteinuria, sin

deterioro de la función renal ni aparición de hipertensión. Las biopsias pretratamiento y postratamiento muestran que, si bien los parámetros inflamatorios y los depósitos de IgA disminuyen, aumenta el porcentaje de glomérulos, parcial o globalmente esclerosados y la fibrosis intersticial, lo que limita la duración del tratamiento.

La CFM, asociada a metilprednisolona i.v. y a prednisona oral³⁴ en 11 pacientes, con seguimiento de 10 años, muestra resultados favorables, clínicos e histológicos.

NEFROPATÍA LÚPICA

El lupus pediátrico representa entre el 15-20% del total de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). La afectación renal no sólo representa la primera manifestación de la enfermedad en el 60-80% de los niños, sino que también determina su pronóstico. La nefropatía más frecuente es la tipo IV.

En niños, es más importante valorar el binomio efecto-beneficio/efectos secundarios: infecciones, retraso de crecimiento, desarrollo de enfermedad cardiovascular, e infertilidad.

Niaudet³⁵ plantea su tratamiento, basado en la histología. No trata de forma específica las formas II y III sin datos clínicos severos y con lesiones en menos del 20% de glomérulos. Si hay proliferación celular, necrosis, o más del 40% de glomérulos afectados, las trata como al tipo IV. En la de nefropatía V sin SN, no realiza tratamiento específico y control. Si presenta SN, trata con esteroides o ciclosporina. En la de tipo IV, administra bolos de metilprednisolona, prednisona oral (1,5 mg/kg/día) y ciclofosfamida i.v. mensual durante 6 meses. Se protocoliza una biopsia postratamiento y, según sus resultados, se administraron azatioprina y prednisona o metilprednisolona.

En un estudio retrospectivo³⁶, con 53 niños, en un 64% tipo IV, se refiere una supervivencia a los 5 años del 88,6 y del 98% para riñón y paciente. Se administra CFM mensual 6 meses y trimestral hasta 24-30 meses. Leberman³⁷ en 16 niños, 11 con nefropatía tipo IV, administra CFM mensual 6 meses, trimestral hasta 36 meses con excelentes resultados, tanto clínicos como histológicos.

La primera referencia al MMF en niños es de Pecoraro³⁸. Estudió a 14 niños, siete con nefropatía tipo IV y en 3 de ellos tras tres dosis de CFM introdujo MMF y prednisona durante 2 años manteniendo la remisión. Paredes³⁹ revisa la experiencia con MMF en niños y plantea interrogantes sobre dosis y tiempo de administración en inducción, sobre el índice de recaídas a largo plazo y el riesgo de la no cumplimentación

en adolescentes y, por último, sobre cuál es el papel del MMF en casos severos en los que recomendaría la CFM en inducción. La experiencia con rituximab es todavía más escasa. Una serie⁴⁰ incluye a 8 pacientes con nefropatía tipo IV o V tratados con 2-12 dosis más esteroides. Seis entran en remisión mantenida, aunque con una alta tasa de efectos adversos.

NEFROPATÍA DE LA PÚRPURA DE SCHONLEIN-HENOCH

La púrpura de Schonlein-Henoch es la vasculitis más común en el niño. En general, es una enfermedad leve con afectación renal en el 20-58% de los casos. La mayoría de ellos (70-80%) presentan microhematuria y proteinuria leve de corta evolución. La morbilidad a largo plazo es del 1% y en los casos con participación renal, del 2-3%⁴¹. La mayoría son tratados de inicio con esteroides (60%) y menos con inmunosupresión (14%). Los protocolos utilizados son muy diversos y no siempre justificados. La evolución⁴² varía desde la aparente resolución de la enfermedad hasta la progresión a la ERT. Es necesario determinar los factores pronósticos, en su manifestación o evolución, para evaluar los resultados de los tratamientos aplicados. La proteinuria a la presentación no parece ser un factor pronóstico en la nefropatía de Schonlein-Henoch (NPSH). Podría interpretarse que refleja un daño inflamatorio, agudo, potencialmente reversible.

El primer interrogante es si se puede prevenir la aparición de nefropatía, coincidente con el diagnóstico de la púrpura o evolutivamente. Estudios retrospectivos y prospectivos señalan que los pacientes tratados con esteroides en la fase aguda desarrollan menos participación renal. Sin embargo, estudios posteriores aleatorizados y controlados concluyen su ineficacia. Actualmente hay insuficientes datos para justificar un tratamiento profiláctico.

Los pacientes con afectación moderada, por parámetros histológicos y clínicos (proteinuria moderada, filtrado glomerular normal) han recibido distintos tratamientos: gammaglobulinas, IECA⁴³, metilprednisolona más CFM y amigdalectomía. Se incluyen pocos pacientes y heterogéneos. Las formas severas con importante porcentaje de esclerosis glomerular y/o proliferación extracapilar, asociado a SN o nefrítico con insuficiencia renal o no, han recibido esteroides, CsA, CFM o tratamientos de doble o triple inmunosupresión con o sin esteroides.

En un estudio reciente⁴⁴ con 24 niños con NPSH y 19 con IgA, se comparan dos grupos de tratamiento: 18 pa-

cientes (11 NPSH) en el 88% de casos con nefropatía igual o superior a grado III del ISKDC reciben esteroides, CFM oral o i.v. más IECA, y 25 pacientes (12 NPSH) en el 72% con nefropatía igual o superior a grado III con esteroides más IECA. Los pacientes con mala evolución (nefropatía activa o ERC) tienen con mayor frecuencia insuficiencia renal aguda y mayor hipoalbuminemia al diagnóstico, mayor proteinuria en su evolución y mayor porcentaje de glomerulos esclerosados, pero el tratamiento no influye en la evolución. Otro estudio⁴⁵, que valora retrospectivamente a 82 niños con NPSH, llega a la misma conclusión. Se insiste en la necesidad de un seguimiento a largo plazo, por la posibilidad de patología silente.

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA

La glomerulonefritis membranosa idiopática (GNM) es rara en el niño, supone el 1-7% de las biopsias por síndrome nefrótico. Como un gran porcentaje de SN no se biopsian, estos porcentajes sobrestiman su frecuencia.

Los tratamientos se extrapolan de los del adulto. Ante una proteinuria no nefrótica sin evidencia de progresión no se recomienda la inmunosupresión. Los casos con SN, en su mayoría, habrán recibido el tratamiento estándar con esteroides. Los CS responden tras 2-3 meses de tratamiento y los CR pueden ser tratados con CFM o CsA.

Un trabajo reciente⁴⁶ de 12 niños con GNM, 75% con SN, son tratados con esteroides con RC en el 10% y RP en el 40%. Con CFM se alcanza una RC del 75% y una RP del

17%. Uno evoluciona a ERC. Chen⁴⁷ estudia 13 casos, cinco con SN que reciben IECA, esteroides (10 casos), anticalcineurínicos en cinco casos y micofenolato en tres casos. La evolución es menos favorable, con menor grado de respuesta y tres con evolución a ERC. Otro estudio⁴⁸ recoge 19 casos, durante 28 años, 61% con SN y 39% con proteinuria asintomática. Estos últimos presentan RC. En SN, el tratamiento con esteroides sólo obtiene remisión en 3 casos. De los 8 CR, cinco son tratados con CsA con respuesta en tres casos. Los no tratados presentan SN persistente y tres casos evolucionan a ERC.

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA IDIOPÁTICA

Su incidencia ha disminuido mucho en nuestro medio, siendo de 1-2 casos por millón de población pediátrica. La membranoproliferativa tipo II (enfermedad de depósitos densos) es una forma poco frecuente que se da en niños entre 5-15 años con evolución a la ERC en un 50% a los 10 años, y en ella los tratamientos suelen ser ineficaces⁴⁹.

El tratamiento para las de tipo I ha sido, clásicamente, la administración de esteroides orales durante prolongados períodos. Bahat⁵⁰ realizó un estudio comparativo de esteroides orales frente a pulsos de metilprednisolona con mejores resultados en este último grupo.

El TAC se ha usado en casos puntuales; la serie más amplia⁵¹ incluye a 6 pacientes. El MMF⁵² se ha ensayado en un caso resistente a esteroides con buena respuesta.

Puntos clave

1. En el SNI, el TAC es tan efectivo como la CsA pero con menores efectos secundarios cosméticos y posiblemente menor toxicidad. La resistencia previa a la CsA no presupone resistencia a TAC. En el SNCD, el MMF tiene una efectividad similar a la CsA pero con mejor perfil de seguridad. En el SNCR, la experiencia es más limitada pero el elevado riesgo de esta patología obliga a su ensayo.
2. El rituximab parece una alternativa en casos refractarios de SNCD, pero su efecto parece temporal, lo que obliga a retratamientos con el riesgo de posible toxicidad a largo plazo.
3. En la nefropatía lúpica, la experiencia en series pediátricas es escasa. Se trata, en su mayoría, de formas graves y los protocolos de tratamiento se incorporan de los del adulto.
4. En NPSH e IgA, los tratamientos, a veces no justificados, no están protocolizados. Las series, cortas, agrupan a pacientes poco homogéneos.
5. La escasa frecuencia en niños de glomerulonefritis membranosa y membranoproliferativa hace que los datos sean escasos y no concluyentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- McCarley J, Shapiro R, Ellis D, et al. Pilot trial of FK 506 in the management of steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:1286-90.
- Loeffler K, Gowrishankar M, Yiv V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004;18:281-7.
- Butani L, Ramsamoog R. Experience with tacrolimus in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1517-23.
- Bhimma R, Adhikavi M, Asharam K, et al. Management of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in children using tacrolimus. *Am J Nephrol* 2006;26:544-51.
- Gulati S, Prasad N, Sharma RK, et al. Tacrolimus: a new therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:910-3.
- Choudhry S, Bagga A, Hari P, et al. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009;53:760-9.
- Sinha MD, Macleod R, Risby E, et al. Treatment of severe steroid-dependant nephrotic syndrome (SDNS) in children with tacrolimus. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1848-54.
- Bagga A, Hari P, Moudgil A, et al. Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1114-20.
- Afzal K, Bagga A, Menon S, et al. Treatment with mycophenolate mofetil and prednisolone for steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007;22:2059-65.
- Hogg RS, Fitzgibbon L, Bruick J, et al. Mycophenolate mofetil in children with frequently relapsing nephrotic syndrome: A report from the Southwest pediatric Nephrology Study group. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1173-8.
- Dorresteign EM, Kist-van Holthe JE, Leutchenko EN, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008;23:2013-20.
Estudio prospectivo, aleatorizado, que compara SNCD CsA frente a MMF. Mayor número de recaídas con MMF pero menos efectos secundarios.
- Montane B, Abitbol C, Chandar J, et al. Noret therapy of focal glomerulosclerosis with mycophenolate and angiotensin blockage. *Pediatr Nephrol* 2003;18:772-7.
- Raposo de Mello V, Tinte Rodrigues M, Mastrocinque T, et al. Mycophenolate mofetil in children with steroid/cyclophosphamide-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009, 24 noviembre, [online]. Disponible en: <http://www.springerlink.com/content/52p028018515w2tv/>
- Li Z, Duan C, He J, Wu T, et al. Mycophenolate mofetil therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009, 2 diciembre, [online]. Disponible en: <http://www.springerlink.com/content/c848r14228247556/>
- Benz K, Döstsch J, Rascher W, et al. Change of the course of steroid-dependent nephritic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr Nephrol* 2004;19:794-7.
- Gilbert RD, Hulse E, Rigden J. Rituximab Therapy for steroid-dependent minimal change nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1698-700.
- Peters HPE, Van de Kar NCA, Wetzels JFM. Rituximab in minimal change nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: report of four cases and review of the literature. *Neth J Med* 2008;66:408-14.
- Shuichiro Fujinaga, Daishi Hirano, Naoto Nishizaki, et al. Single infusion of rituximab for persistent steroid-dependent minimal-change syndrome after long-term cyclosporine. *Pediatr Nephrol* 2010, 5 enero, [on line]. Disponible en: <http://www.springerlink.com/content/m03838u317j80t54/>
- Guignon V, Dallachio A, Bardovin V, et al. Rituximab treatment for severe steroid-or cyclosporine-dependent syndrome: a multicentric series of 22 cases. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1269-79.
- Prytula A, Iijima K, Kamei K, et al. Rituximab in refractory nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010;25(3):461-8.
- Kamei K, Ito S, Nozu K, Fujinaga S, et al. Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephritic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1321-8.
Estudio prospectivo, multicéntrico, de pacientes tratados con una sola dosis de rituximab, que muestra resultados satisfactorios. Plantea dudas sobre posibilidad, periódica (?), de retratamientos dado su efecto beneficioso temporal.
- Suri M, Tran K, Sharma AP, et al. Remission of steroid-resistant nephrotic syndrome due to focal and segmental glomerulosclerosis using rituximab. *Int Urol Nephrol* 2008;40:807-10.
- Nakayama M, Kamei K, Nozu K. Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2008, 23:481-5.
- Sharma AP, Filler G. Role of mycophenolate mofetil in remission maintenance after a successful response to rituximab. *Pediatr Nephrol* 2009;24:423-4.
- Nozu K, Iijima K, Fujisawa M, et al. Rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1660-3.
- Westphal S, Hausson S, Mjörustedt L, et al. Early recurrence of nephrotic syndrome (Immunoglobulin M nephropathy) after renal transplantation successfully treated with combinations of plasma exchanges, immunoglobulin and Rituximab. *Transpl Proceedings* 2006;38: 2659-60.
- Marks S, McGraw M. Does rituximab treat recurrent focal segmental glomerulosclerosis post-renal transplantation? *Pediatr Nephrol* 2007;22:158-60.
- Chaumais MC, Garnier A, Chalard F, et al. Fatal pulmonary fibrosis after rituximab administration. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1753-5.
- Kamei K, Ito S, Iijima K. Severe respiratory adverse events associated with rituximab infusion. *Pediatr Nephrol* 2010;25(6):1193.
- Roukainen J, Ala-Houhala M, Artio-Harainen et al. Long-term

- outcome 19 years after childhood IgA nephritis: a retrospective cohort study. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1266-73.
31. Coppo R, Peruzzi A, Amore A, et al. IgACE: a placebo-controlled randomized trial of ACE-inhibitors (ACE-1) in children and young people with IgA nephropathy and moderate proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1880-8.
 32. Yoshikawa N, Honda M, Iijima K, et al. Japanese pediatric IgA nephropathy treatment study group. Steroid treatment for severe childhood IgA nephropathy: a randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:511-7.
Serie importante que sugiere la necesidad de administrar inmunosupresión asociada a esteroides en las formas severas de IgA en niños.
 33. Lim BS, Kim JH, Hong SN, Seoug HS. Expression of fibrosis-associated molecules in IgA nephropathy treated with cyclosporine. *Pediatr Nephrol* 2009;24:513-9.
 34. Jiang XY, Mo Y, Sun LZ, et al. Efficacy of methylprednisolone, cyclophosphamide in pediatric IgA nephropathy assessed by renal biopsy. *Clin Nephrol* 2009;6:625-31.
 35. Niaudet N. Treatment of lupus nephritis in children. *Pediatr Nephrol* 2000;14:158-66.
 36. Bogdanovic R, Nikolic V, Pasi C, et al. Lupus nephritis in childhood: a review of 53 patients followed a single center. *Pediatr Nephrol* 2004;19:36-44.
 37. Leberman TJ, Onel K. Intermittent intravenous cyclophosphamide arrest progression of the renal chronicity index in childhood systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 2000;136:243-7.
 38. Pecoraro C, Malgieri G, D'Armiento, et al. Treatment of childhood lupus nephritis with mycophenolate mofetil: clinical and histopathological study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:557A.
 39. Paredes A. Can mycophenolate mofetil substitute cyclophosphamide treatment of pediatric lupus nephritis? *Pediatr Nephrol* 2007;22:1077-82.
 40. Willems M, Haddad C, Niaudet P, et al. Rituximab therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 2006;148(5):623-7.
 41. Zaffanello M, Fanos R. Treatment-based literature of Henoch-Schönlein purpura nephritis in childhood. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1901-11.
 42. Coppo R, Andrulli S, Amore A, et al. Predictors of outcome in Henoch-Schönlein nephritis in children and adults. *Am J Kidney Dis* 2006;47(6):993-1003.
 43. Dixit MP, Dixit NM, Scrott K. Managing Henoch-Schönlein purpura in children with fish oil and ACE inhibitors therapy. *Nephrology* 2004;9:381-6.
 44. Edström H, Söderberg MP, Berg VB. Treatment of severe Henoch-Schönlein and immunoglobulin A nephritis: A single center experience. *Pediatr Nephrol* 2009;24:91-7.
Serie amplia de niños con IgA o NPSH, que señala la importancia de los factores clínicos e histológicos, con mayor relevancia que el tratamiento empleado, en la evolución a largo plazo.
 45. Mir S, Yarascan O, Mutlubas F, et al. Clinical outcome in children with Henoch-Schönlein nephritis. *Pediatr Nephrol* 2007;22:64.
 46. Valentin RC, Matto TK, Kapur G, Imam A. Membranous glomerulonephritis: treatment response and outcome in children. *Pediatr Nephrol* 2009;24(2):301-8.
 47. Chen A, Frank R, Vento S, et al. Idiopathic membranous nephropathy in pediatric patients: presentation, response to therapy and long-term outcome. *BMC Nephrol* 2007;6:8-11.
 48. Lee BH, Cho Ny, Kang HG, et al. Idiopathic membranous nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1707-15.
 49. Nasr SH, Bslrti SM, Appel GB, et al. Dense deposit disease: clinicopathologic study of 32 pediatric and adult patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;9(1):22-32.
 50. Bahat E, Akkaya BK, Akman S, Karpuzoglu J, et al. Comparison of pulse and oral steroid in childhood membranoproliferative glomerulonephritis. *J Nephrol* 2007;20(2) 234-45.
 51. Xia Z, Liu G, Gao Y, et al. FK 506 in the treatment of children with nephrotic syndrome of different pathological types. *Clin Nephrol* 2006;66(2):85-8.
 52. De S, Al-Nabhani D, Therner P, Cattran D, et al. Remission of resistant MPGN type I with mycophenolate mofetil of steroids. *Pediatr Nephrol* 2009;24(3):597-600.