

Tratamiento de las glomerulopatías más frecuentes en pediatría: Lesión mínima y glomeruloesclerosis focal y segmentada

Dr. Eduardo Garín, Profesor and Chief Pediatric Nephrology University of South Florida. Tampa, Florida. USA.

[Carlos Saieh A.](#)

*Unidad de Nefrourología, [Departamento de pediatría](#),
Clínica Las Condes*

Resumen

En niños, las enfermedades glomerulares son frecuentes y algunas participan activamente engrosando las estadísticas de insuficiencia renal crónica. Dentro de ellas, las más frecuentes son el síndrome nefrótico con lesión mínima, generalmente de buen pronóstico. Y, aunque no frecuente pero habitualmente de mal pronóstico, las glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Existen otras glomerulopatías pero que en general no constituyen un problema dada su baja frecuencia en la población pediátrica.

Respecto de su etiología, no son totalmente conocidas, aunque muchas veces responden a trastornos inmunológicos y de allí que los tratamientos estén basados en drogas inmunosupresoras.

Se han utilizado múltiples medicamentos con resultados en muchos casos dudosos en cuanto a producir mejoría. Los de mayor uso son los corticoides, inhibidores de calcineurina, citotóxicos, agentes antiproliferativos y los inmunomoduladores. De acuerdo a los conocimientos actuales, se hace una revisión de los tratamientos con los respectivos resultados para las dos patologías más frecuentes en pediatría, el síndrome nefrótico con lesión mínima y la glomeruloesclerosis focal segmentaria.

Antecedentes

Las enfermedades glomerulares en pediatría son frecuentes. Así es como de acuerdo a cifras de la Rama de Nefrología de la Sociedad Chilena de Pediatría, el 24.7% de los pacientes insuficientes renales crónicos tienen su origen en daño glomerular; el que resulta generalmente de trastornos inmunológicos, no totalmente conocidos. Uno de los principales desafíos es fundamentalmente, hacer prevención y posteriormente diagnóstico y tratamiento oportuno. Aunque, lamentablemente, la terapia hasta el momento no es en muchos casos efectiva en producir mejoría. Actualmente, los medicamentos de elección son los inmunosupresores. El resultado de la terapia inmunosupresiva se define de acuerdo a la respuesta clínica y de laboratorio, no teniendo marcadores que permitan modular específicamente la inmunosupresión o reconocer la efectividad de la respuesta a mediano o largo plazo. Uno de los problemas principales en el tratamiento de las glomerulopatías idiopáticas es la indiscriminada publicación de resultados anecdóticos, los que favorecen el uso de terapias no probadas como seguras y efectivas. Se han utilizado diferentes tratamientos, de los cuales los de mayor uso actual son los que analizaremos brevemente, a saber,

corticoesteroides (prednisona, azacortid), inhibidores de la Calcineurina (ciclosporina, tacrolimus), citotóxicos (ciclofosfamida, clorambucilo, mostaza nitrogenada), agentes antiproliferativos (6-mercaptopurina, azatioprina, mofetil micofenolato, mizorбина) y los inmunomoduladores (levamisole y otros). Dentro de las glomerulopatías asociadas con la presencia de un factor circulante se incluye a los pacientes con Lesiones Mínimas (LM) y la Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria (GFS). No hay acuerdo respecto a si estas dos lesiones representan diferentes enfermedades o son los extremos del espectro de una misma condición. De los pacientes menores de cinco años con glomerulopatías, el 95% presenta estos tipos, especialmente la LM.

Lesiones Mínimas (LM).

El curso natural de la enfermedad se conoce sólo a través de los pacientes tratados con corticoesteroides. La información, antes de la era esteroidea, no se puede utilizar debido a que incluye pacientes con otros tipos de glomerulopatías, pues no contaban con estudio histológico (1-2).

Los corticoesteroides se consideran, en ausencia de contraindicaciones, la terapia de elección para iniciar el tratamiento de la proteinuria. El beneficio de usar estos medicamentos fue establecido por un estudio en adultos en el que el grupo control no usó prednisona. La proteinuria remitió en un corto periodo de tiempo en los pacientes recibiendo tratamiento, mientras que en el grupo control la remisión espontánea tomó meses. La dosis es arbitraria y basada más bien en consideraciones endocrinológicas, y el marcador clínico para definir eficacia es la proteinuria (3).

Respecto al tratamiento inicial, la dosis de corticoesteroides varía de dos a tres mg/kg/día. El porcentaje de pacientes que remiten es el mismo si el medicamento se da en una dosis o en dosis divididas y su uso en dos dosis está dado para emular el efecto circadiano. Con dos mg/kg/día, dos tercios de los pacientes responden con resolución de la proteinuria entre la segunda y tercera semana y un 95% al cabo de cuatro semanas de terapia. Se han obtenido resultados similares con el uso de los corticoesteroides por vía endovenosa (tres pulsos de metilprednisolona seguidos por prednisona a dosis bajas). La duración del tratamiento del periodo de inducción varía desde cuatro semanas a unos pocos días después de que la remisión ha ocurrido. Usando estos dos tipos de regímenes no hay diferencia en la frecuencia de recaídas entre los pacientes que reciben cuatro semanas de tratamiento o aquellos en que la prednisona fue continuada sólo por unos pocos días después de la inducción de la remisión (4). Los nefrólogos europeos, basados en estudios del grupo de colaboración alemán, Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (APN), preconizan prolongar la terapia a la dosis de dos mg/kg/día por un periodo de 12 semanas (5). En contraste, el grupo del Suroeste de Estados Unidos, que incluyó un mayor número de pacientes en su estudio, no demostró estos beneficios y el número de recaídas en el grupo que recibió el esteroide por 12 semanas fue similar al observado en el grupo control, de cuatro semanas (6).

En la discontinuación de los corticoesteroides existen diferencias de opinión en relación a la dosificación y duración de la terapia con corticoesteroides después de que la remisión se ha inducido. La disminución lenta de la prednisona es indicada para evitar el síndrome de pseudo tumor cerebral y las recaídas. El APN ha demostrado que el número de recaídas es menor si la prednisona es administrada día por medio en vez de tres días consecutivos por semana, como sugirió inicialmente el International Study for Kidney Diseases in Children (ISKDC) (4). Aunque hay acuerdo en cómo administrar los esteroides, no lo hay en cuanto a la duración y a la dosis de corticoesteroides en el proceso de disminución. Como mínimo se usan cuatro semanas, aunque otros grupos utilizan seis a ocho semanas.

Dos tercios de los pacientes recaen después de un tiempo variable, lo que ha llevado a definir los diferentes modos de recaída en infrecuentes, frecuentes (dos en seis meses consecutivos) y dependientes a esteroides (recaen durante la etapa de disminución de los esteroides). Existe confusión en cuanto a estos dos últimos modos de recaídas, pues las definiciones van a variar dada la actual variabilidad en el modo de disminuir los corticoesteroides; sin embargo, en los años 70 se demostró que estos dos tipos de pacientes responden en forma diferente al uso de citotóxicos (7-8).

En los niños en que la recaída aparece con una frecuencia máxima de dos por año, cada episodio se trata independientemente y la terapia se discontinúa al término del proceso de disminución de los esteroides. En el paciente que recae frecuentemente la biopsia renal generalmente muestra lesiones mínimas. Un porcentaje de estos pacientes desarrollan dependencia y algunos terminan como resistentes al uso de esteroides. El estudio histológico en estos casos, inicialmente compatible con LM, durante el curso de la enfermedad cambia a lesiones de glomeruloesclerosis focal y segmentaria o global, enfatizando una vez más el hecho en disputa si LM y GFS son diferentes condiciones o un espectro de una misma enfermedad.

En los niños con recaídas frecuentes, las drogas de elección son el clorambucil (0.2 mg/kg/día por ocho a 12 semanas) o ciclo-fosfamida (dos a tres mg/kg/día por ocho semanas). Con el uso de estas drogas se ha demostrado que más de un 70% de los pacientes están en remisión al cabo de dos años (8-9-10).

Como alternativas de estas terapias se puede usar la ciclosporina (cinco mg/kg/día) o dosis bajas de prednisona. El problema de este tipo de terapia es la necesidad de prolongarla por lo menos por seis meses, pues las recaídas son frecuentes después que la terapia ha sido descontinuada (10-11).

En el paciente dependiente de esteroides, la remisión se puede mantener con el uso prolongado de ciclosporina (cinco mg/kg/ día) o prednisona a dosis lo suficientemente baja para mantener la remisión. El mofetil micofenolato no ha sido efectivo en mantener al paciente en remisión (7-8), por lo que no puede ser recomendado, por ahora, como tratamiento efectivo.

Respecto al levamisole hay poca experiencia publicada. Como ejemplo hay dos estudios con resultados opuestos, en los que el grupo control recibió placebo en lugar de levamisole. En ambos casos la remisión se indujo con prednisona y se evaluó la capacidad del levamisole de mantener la remisión. Un grupo recibió la misma dosis (2.5 mg/kg/día por medio) por un máximo de 114 días (estudio británico) y en el caso de India tuvo una duración de 12 meses. En el caso de los británicos al término del tratamiento el porcentaje de remisión en el grupo que recibió levamisole (45%) fue significativamente mayor que los que recibieron placebo (13%). En el trabajo de Dayal, al cabo de 30 meses, no hubo diferencia en el número de pacientes que recayeron (12-13).

De acuerdo con el ISKDC, el 5% de los pacientes no responde después de cuatro semanas de tratamiento con prednisona a la dosis de dos mg/kg/día, y éstos son catalogados como resistentes a esteroides.

La prolongación de la terapia de esteroides más allá de las cuatro semanas a la misma dosis induce remisión en un promedio de 95 días (14). El mismo grupo encontró que agregar ciclofosfamida disminuyó este promedio a 38 días. Sin embargo, el número total de pacientes que remitieron fue similar entre aquellos en que se usó prednisona sola o asociada con ciclofosfamida. En el adolescente, es más fácil decidirse por el uso prolongado de prednisona porque, en general, las manifestaciones del síndrome nefrótico son mínimas y las dosis del medicamento son más reducidas (un mg/kg/día).

El uso de ciclofosfamida o mostaza nitrogenada en casos de resistencia a esteroides puede ser beneficioso. Las publicaciones al respecto muestran series con un pequeño número de pacientes y utilizando los citotóxicos con corticoesteroides en dosis altas. El estudio de Siegel, modelo y evidencia de la eficacia de la ciclofosfamida, presenta el mismo problema, pues los pacientes fueron tratados concomitantemente con dosis altas de prednisona por seis semanas (15).

En relación con la ciclosporina, Niaudet y Meyrier en niños y adultos, en estudios sin grupo control, demostraron que en asociación a dosis bajas de prednisona, administrada por seis meses a pacientes con LM y GFS se produce remisión total en el 48% de los pacientes con LM y en un 30% en aquellos con GFS (16,17). Si se usa la ciclosporina, existe el consenso que no es necesario prolongar la terapia por más de seis meses en el caso que no exista respuesta (17).

Ni los citotóxicos ni la prednisona a dosis altas pueden administrarse por largo tiempo. La droga que parece tener menos efectos colaterales después de un uso prolongado es la ciclosporina, siendo la única que se ha mostrado eficaz en estos pacientes. Ésta puede ser substituida por tacrolimus si hay efectos colaterales severos.

Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GFS).

Es la glomerulopatía más frecuente después de LM. La GFS probablemente sea el resultado final de diferentes tipos de agresiones glomerulares. El factor circulante que induce proteinuria no ha sido encontrado. Existe la necesidad de identificar en este grupo de pacientes, antes de usar cualquier tipo de terapia, aquellos que se consideran de origen genético, puesto que ellos generalmente son resistentes al uso de inmunosupresores.

El curso natural de la glomerulopatía es desconocido, dado que como norma todos son tratados con algún tipo de inmunosupresor antes de hacer el diagnóstico.

Con el uso de corticoesteroides un 44% de los pacientes responden a las dosis habituales (18). De éstos, un número no determinado se recupera totalmente a pesar de tener recaídas frecuentes. La mayoría presentan glomeruloesclerosis global. Un alto porcentaje son clasificados como esteroide dependiente y un grupo importante, después de un periodo de meses a años, desarrollan resistencia al tratamiento y posteriormente insuficiencia renal. Estudios con casuística pequeña y sin grupo control han sugerido que el uso de prednisona por un tiempo prolongado, alrededor de seis meses, induce remisión en el 39% de estos pacientes (19).

El uso de ciclofosfamida ha sido recomendado para el esteroide resistente. Sin embargo, en el único estudio prospectivo con grupo control, la ciclofosfamida fue administrada por un periodo de tres meses en asociación con prednisona (inicialmente a 60 mg/m²/día y después a 40 mg/m²/día, administrada durante tres de los siete días de la semana). Los resultados mostraron que no hubo diferencia entre el grupo de ciclofosfamida más prednisona y el que recibió solamente prednisona, en cuanto a los que remitieron o desarrollaron insuficiencia renal (20).

Otros estudios, uno prospectivo no controlado (21) y otro retrospectivo en niños usando ciclofosfamida y prednisona (22), han encontrado un efecto beneficioso en cuanto a la inducción de remisión y a la prevención de la insuficiencia renal. Cabe destacar que los resultados prometedores del grupo de Stanford (21) no han sido duplicados por otros grupos que han seguido este protocolo e incluso lo han discontinuado por la alta tasa de complicaciones que incluye sepsis y muertes.

De acuerdo con el estudio de Meyrier, prospectivo, pero sin grupo control y que incluyó adultos, el uso prolongado de ciclosporina (seis meses a la dosis inicial de cinco mg/kg/día) en asociación con dosis bajas de prednisona demostró que en un 21% de los pacientes el síndrome nefrótico remitió (17). Por otra parte, Ponticelli trató 10 pacientes con ciclosporina por seis meses y nueve con tratamiento sintomático (grupo control). Tres de los pacientes que recibieron ciclosporina remitieron completamente y cuatro parcialmente. Tres de los nueve del grupo control tuvieron una remisión parcial. A los 12 meses de seguimiento, la función renal fue similar en ambos grupos (23). Finalmente, el North America Nephrotic Syndrome Group comparó, en un estudio aleatorio, el uso de ciclosporina y prednisona a bajas dosis por 26 semanas con placebo y prednisona. Al cabo de ese tiempo, el 70% de los pacientes recibiendo ciclosporina tuvo una remisión completa o parcial de la proteinuria versus 4% en el grupo recibiendo placebo. Al término de las 200 semanas de observación, el aclaramiento de la creatinina disminuyó a la mitad en 25% de los tratados con ciclosporina y en 52% en el grupo control (24).

En nuestra opinión, la ciclosporina es el medicamento de elección en esta glomerulopatía si no hay respuesta a prednisona. Debido a la variabilidad de la absorción de la droga en pacientes edematosos, es necesario ajustar la dosis de acuerdo a los niveles de ciclosporina en sangre, los que no deben sobrepasar los 150 ng/ml y la terapia debe ser continuada por un mínimo de 12 meses.

Existen otras glomerulopatías, las que son muy poco frecuentes en pediatría y cuya etiología y patogenia aún no es clara y, por supuesto, el tratamiento también es empírico y son de resorte exclusivo del especialista. En esta revisión hemos querido entregar una visión respecto al tratamiento de las glomerulopatías más frecuentes en pediatría y que, si bien son tratadas por el nefrólogo, en muchas oportunidades le corresponde al pediatra controlarlos.

Conclusiones

Podemos concluir diciendo que tanto la etiología como las bases fisiopatológicas para el tratamiento no están totalmente aclarados y esto permite que existan múltiples alternativas de drogas o sus combinaciones para cada una de las glomerulopatías, sin haber demostrado ninguno de ellos producir mejoría.

Bibliografía

1. Black DAK, Rose G, Brewer DB. Controlled trial of prednisone in adult patients with the nephrotic syndrome. *BMJ* 3: 421-426, 1970.
2. Garin EH: Circulating mediators of proteinuria in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 14: 872-878, 2000.
3. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr* 98: 561-564, 1981.
4. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Alternate-day versus intermittent prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Lancet* 1: 401-403, 1979.
5. Ehrich JHH, Brodehl. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Fur J Pediatr* 152: 357-361, 1993.
6. Lande MB, Gullion C, Hogg RJ et al. Long versus standard initial steroid therapy for children with the nephrotic syndrome. A report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Pediatr Nephrol* 18: 342-346, 2003.
7. Garin EH, Pryor ND, Fennell RS, Richard GA: Pattern of response to prednisone in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome as a criterion in selecting patients for cyclophosphamide therapy. *J Pediatr* 92: 304-308, 1978.
8. APN. Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with or without steroid dependency. *N Engl J Med* 306:451-454, 1982.
9. Barratt TM, Cameron JS, Chantler C, Ogg CS, Soothill JF: Comparative trial of 2 weeks and 8 weeks cyclophosphamide in steroid-sensitive relapsing nephrotic syndrome of childhood. *Arch Dis Child* 48: 286-290, 1973.
10. APN Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: comparison of 8 week with 12 week course. *Arch Dis Child* 62: 1102-1106, 1987.
11. Ueda N, Kuno K, Ito S. Eight and 12 weeks courses of cyclophosphamide in nephrotic syndrome *Arch Dis Child* 85: 1147-1150, 1990.
12. British Association for Pediatric Nephrology: Levamisole for corticosteroid dependent nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 337:1555-1557, 1991.
13. Dayal U, Dayal AK, Shastri JCM, Raghupathy P: Use of levamisole in maintaining remission in steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Nephron* 66: 408-412, 1994.

14. ISKDC Propective, control trial of cyclophosphamide therapy in children with the nephrotic syndrome. *Lancet* 2: 423-427, 1974.
15. Siegel NJ, Gur A, Krassner LS, Kashgarian M. Minimal-lesion nephrotic syndrome with early resistance to steroid therapy *J Pediatr* 87: 377-380, 1975.
16. Niaudet P. Tretament of childhood steroid resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *J Pediatr* 125: 981-986, 1994.
17. Meyrier A, Condamin MC, Broneer D, The Collaborative Group of the French Society of Nephrology: Treatment of adult idiopathic nephrotic syndrome with Cyclosporin A. Minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 35 (Suppl 1):S37-S42, 1991.
18. Cattran DC, Rao P: Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 32: 72-79,1998.
19. Pei Y, Cattran D, Delmore T, Katz A, Lang A, Rance P; Evidence suggesting under-treatment in adults with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Regional Glomerulonephritis Registry. Am J Med* 82: 938-944, 1987.
20. Tarshish P, Tobin IN, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children *Pediatr Nephrol* 10:590-593,1996.
21. Tune BM, Kirpekar R, Sibley RK, Reznik VM, Griswold WR, Mendoza SA: Intravenous methylprednisolone and oral alkylating agent therapy of prednisone-resistant pediatric focal segmental glomerulosclerosis. A long-term follow-up. *Clin Nephrol* 43: 84-88, 1995.
22. Geary D, Farine M, Thorner P, Baupal R : Response to cyclophosphamide in steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. A reappraisal. *Clin Nephrol* 22: 109-113,1984.
23. Ponticelli C., Rizzoni L, Edefonti A, et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 43: 1377-1384, 1993.
24. Cattran D, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, Maxwell DR, Kunis CL. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int* 56: 2220-6,1999.