Síndrome Nefrótico Idiopático

IV Parte

Inmunosupresores en el Síndrome Nefrótico

DRES.: E. RODRIGUEZ S.*, F. PUCA C.*, HELMAR ROSENBERG**.

El tratamiento clásico del Síndrome Nefrótico ha consistido en el uso de corticoides, por períodos variables de tiempo, según distintos autores (1, 2). Existe un número de pacientes con Síndrome Nefrótico que son sensibles, pero con recaídas frecuentes, y otro grupo resistente a la terapia corticoidal.

Moncrieff y colaboradores (3) introducen el uso de ciclofosfamida para estos pacientes, autores que han sido seguidos por otras experiencias que concluyen en resultados favorables (4, 5, 6, 10), fundamentalmente en los pacientes sensibles con recaídas frecuentes y en un número pequeño de los resistentes, dándose curación en un porcentaje variable entre 20 y 80% (7, 9, 13). Se han usado otras drogas inmunosupresoras como 6 mercapto-purina y clorambucil, con resultados similares (8, 11, 12). El azathioprine fue utilizado, pero posteriormente se ha mostrado ineficaz para tratar las recaídas frecuentes en los pacientes sensibles (14, 15).

El uso de ciclofosfamida podría tener riesgos por sus efectos sobre las gónadas, no habiéndose demostrado daño sobre éstas en niños.

Presentamos nuestra experiencia en 28 pacientes de Síndrome Nefrótico que recibieron citotóxicos o inmunosupresores, con recaídas frecuentes o resistencia a la terapia esteroideal. De éstos, 25 recibieron ciclofosfamida.

MATERIAL Y MÉTODO. Se trataron 28 pacientes. 17 del sexo masculino y 11 del sexo femenino, cuyas edades fluctuaban entre 2 años 8 meses y 10 años, por períodos de 3 meses, a razón de 5 mg/k de ciclofosfamida asociado a medio mg/k de prednisona. La droga se suspendió bruscamente

junto con el corticoide y se han continuado controles con un promedio de 15,2 meses. Igual criterio se usó en los 12 pacientes que recibieron azathioprine y uno tratado con clorambucil.

En todos estos pacientes el diagnóstico de Síndrome Nefrótico se basó en el cuadro clínico y humoral, además de por lo menos un estudio histológico obtenido por punción renal percutánea. Del total de 28 pacientes, 13 fueron sensibles al esteroides, (46,4%) y resistentes 15 (53,6%). 2 pacientes fueron tratados con Imurán, 6 pacientes con azathioprine y posteriormente con Endoxán, 1 paciente con clorambucil, 1 con clorambucil y luego azathioprine, y 3 con Imurán seguido de ciclofosfamida.

En la tabla N° 3 se aprecia la distribución de los enfermos tratados, en relación a la lesión histológica, acorde con la clasificación utilizada en los trabajos anteriores (16).

Hay un fallecido que corresponde a una insuficiencia renal crónica, cuyo deceso se debió a Aplasia medular y Hemorragia pulmonar.

Antes de iniciar la terapia, el clearance de creatina fue normal en todos los enfermos, menos en uno que fue el caso fallecido.

RESULTADOS Y COMENTARIOS. La iniciación del tratamiento con inmunosupresores fue precoz en los resistentes y se consideró sensible con recaídas frecuentes a aquel que presentó 3 o más crisis de síndrome nefrótico en el lapso aproximado de 12 meses. Es así como la Ciclofosfamida se inició después de un promedio de 17,3 meses de iniciada la enfermedad, el clorambucil de 28 meses y el imurán de 28 meses. (Tabla N° 1).

Se consideró como buen resultado del tratamiento aquel enfermo que no recayó en los plazos de control señalados anteriormente.

Los resultados fueron buenos en el 77%

* Departamento de Nefrourología. Hospital Luis Calvo Mackenna.

** Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Clínico, Universidad Católica de Chile.

T A B L A 1

**SINDROME NEFROTICO IDIOPATICO
TIEMPO TRANSCURRIDO AL INICIAR EL
INMUNODEPRESOR**

	Meses	Min.	Máx.
Endoxan	17,3	1	90
Clorambucil	28	—	—
Imurán	28,8	6	86

T A B L A 2

**SINDROME NEFROTICO IDIOPATICO
TIEMPO EN CONTROL POSTERIOR AL
INMUNODEPRESOR**

	Meses	Min.	Máx.
Endoxan	15,2	0 (3 casos)	36
Clorambucil	78	—	—
Imurán	48,3	9	84

T A B L A 3

**SINDROME NEFROTICO IDIOPATICO
TIPO HISTOLOGICO DE LOS ENF. TRATADOS**

Lesión	Nº enfermos	%
L. Mínima	13	46,4
Exudativa	2	7,1
Memb. prol.	6	21,4
Focal	1	3,6
Membr.	1	3,6
Mesangial	5	17,9

T A B L A 4

**SINDROME NEFROTICO IDIOPATICO
SENSIBILIDAD A CORTICOIDES Y RESPUESTA
AL TRATAMIENTO**

	Buenos	Malos	Total
Dependiente	10 (77%)	3 (23%)	13
Resistente	4 (27%)	11 (73%)	15

de los enfermos sensibles con recaídas frecuentes al corticoide y sólo en el 23% de los resistentes a la terapia esteroideal (Tabla Nº 4), cifra que corresponde a lo descrito en la literatura (17).

En relación al hallazgo histológico y efectividad del tratamiento con inmunosupresores, los resultados pueden verse en la Tabla Nº 5, siendo significativamente favorable la respuesta en aquellos con lesiones mínimas al microscopio de luz y malos en los procesos de Glomérulonefritis Membrano-proliferativa. En el resto de las lesiones histológicas no podemos concluir por el escaso número de pacientes que tenemos.

Tomados en el total la respuesta fue favorable en el 50% de los pacientes. Es necesario hacer hincapié que el 53% de estos enfermos eran resistentes a la terapia esteroideal.

Vale la pena destacar que se trata de un grupo de pacientes seleccionados, expuestos a repetidas recaídas y complicaciones del síndrome nefrótico y por consiguiente, debe ofrecérsele esta posibilidad a todo paciente con síndrome nefrótico, especialmente si se trata de enfermos con recaídas frecuentes.

En 10 pacientes tratados con ciclofosfamida (35,21%) se observó Leucopenia en cifras inferiores a 2.000 leucocitos que apareció en su gran mayoría entre la segunda y tercera semanas, pero también fue más tardía, lo que obligó a controles dos veces por semana con recuento de glóbulos blancos durante todo el tratamiento. Cuando hubo cifras bajo a 2.000 leucocitos por cm³ la droga se suspendió, continuando sólo la prednisona, apreciándose su recuperación en un período no superior a 10 días, momento en que se reinició la terapia con ciclofosfamida 3 mg/k.

Por último se debe destacar el riesgo que significa el uso de ciclofosfamida en enfermos con insuficiencia renal crónica dadas las dificultades para ajustar la dosis adecuada, con resultados desfavorables por el riesgo que significa su uso en este tipo de pacientes, motivo por el cual nos parece una contraindicación el uso de dicha droga en este tipo de enfermos.

RESUMEN

Se analizan 28 pacientes con Síndrome Nefrótico sensibles con recaídas frecuentes y resistentes

T A B L A 5

SINDROME NEFROTICO IDIOPATICO, TIPO HISTOLOGICO Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO

	Min.	Exud.	Mem. prol.	Focal	Prolif.	Mesang.
Buenos	9 (69,2)	—	1 (17)	1	1	2 (40) = 14
Malos	4 (30,8)	2	5 (83)	—	—	3 (60) = 14
T o t a l	13 (46,4)	2 (7,1)	6 (21,4)	1 (3,5)	1 (3,5)	5 (18,1) = 28

a la terapia esteroideal tratados con inmunosupresores.

Se observa una respuesta favorable en la mayoría de los enfermos sensibles con recaídas frecuentes siendo la respuesta de menos rendimiento en los resistentes.

Es indispensable tener un estudio histológico en cada uno de los pacientes que serán sometidos a este tipo de terapia esperándose buenos resultados en aquellos enfermos con lesiones mínimas.

SUMMARY

A total of 28 children with nephrotic syndrome were treated with cyclophosphamide, azathioprine, 6-mercaptopurine and chlorambucil. 25 of this patients received cyclophosphamide alone or associated with other drugs than prednisone 1/2 mg/kg/day.

Good results were observed in 77% of the 13% patients with frequent relapses, and in only 23% of 15% resistant steroid therapy.

Minimal lesions have a good response in 69,2% scarce numbers in other lesions, do not allowed to draw up conclusions.

REFERENCIAS

- 1.—*Saxane K. M., Crawford J. D.* "Treatment of the Nephrosis". *The New England J. Med.* 272: 522, 1965.
- 2.—*Symposium of the Nephrotic Syndrome.* *J. Pediat.* 58: 607, May 1961.
- 3.—*Moncrieff N. W. et als.* "Cyclophosphamide therapy in the Nephrotic Syndrome". *Brit. Med. J.* p. 666, 1969.
- 4.—*West C. D.* "Effect of Cyclophosphamide in lipid nephrosis in the human and on aminonucleoside nephrosis in the rat". *J. of Pediatrics.* 608: 516, April 1968.
- 5.—*Eheldorf J. N.* "Cyclophosphamide in the treatment of idiopathic lipid nephrosis". *J. of Pediatrics.* 70: 758, May 1967.

- 6.—"Experience with alkylating agents in the treatment of children with Nephrotic Syndrome". *Med. J.* 59/24 (987-989), 1963.
- 7.—*Northway J. D., West C. D.* "Successful therapy of trimethadione nephrosis with prednisone and cyclophosphamide". *J. of Pediatrics.* 71: 259, 1967.
- 8.—*Shearon Martin A.* "Mercapto Purine in the treatment of steroid-resistant nephrosis Syndrome". *The New England Journal of Med.* 273: 943, Oct. 1965.
- 9.—*White R. H. R.* "Immunosuppressive therapy in steroid-resistant, proliferative Glomerulonephritis accompanied by the Nephrotic". *British Med. J.* p. 853, Oct. 1966.
- 10.—*Howard X. C., Goodman L.* "Current studies on the effects of antimetabolites in Nephrosis other non neoplastic disease and experimental animals". *Ann of Lateral Medecine.* Vol. 53 N° 3, p. 388, Sept. 1963.
- 11.—*Adams H.* "Immunosuppressive therapy of proliferative Glomerulonephritis". *Amer. J. Dis. Child.* 118: 411, 1969.
- 12.—*Leen I. L.* "Immunosuppressive therapy in steroid-resistant proliferative Syndrome Nephrotic child". *Brit. Med. J.* 2: 853, 1966.
- 13.—*Michael A. I.* "Immunosuppressive therapy of Chronic renal disease". *The New England J. Med.* 176: 817, April 1967.
- 14.—*Walton L. Nonton.* "Combined Corticosteroide and azathioprine". *Arch. Int. Med.* 121: 554, Jun, 1968.
- 15.—*Adams P. R.* "Azathioprine treatment of Immunological renal disease". *Jama.* 199: 459, Feb. 1967.
- 16.—*Puga F., Rodriguez E.* "Síndrome Nefrótico Idio-pático en el niño. II Parte". *Rev. Chil. Ped.* Vol. 2, Marzo-Abril de 1974.
- 17.—*I. N. H.* "Conference: Citotoxics and Immunosuppressive drugs in non tumors process". *Ann. of Int. Med.* 165: 183, 1972.