

ORIGINALES

El empleo de ciclosporina en nefropatías glomerulares. Datos de 61 enfermos incluidos en el Estudio Cooperativo de la Sociedad Española de Nefrología

Grupo de Estudio de la Sociedad Española de Nefrología

RESUMEN

Se presentan los resultados derivados del Estudio Cooperativo de la Sociedad Española de Nefrología acerca del empleo de CyA en nefropatías glomerulares. Hasta el mes de enero de 1988, un total de 17 servicios o secciones de nefrología de los 45 que contestaron a la encuesta aportaron datos referentes a 40 enfermos adultos (30 SNI, cinco GN membranosas, tres GN membranoproliferativas y dos LES) y 21 niños (todos SNI).

En el SNI, la dosis inicial más frecuentemente utilizada fue de 5 mg/kg/día en los adultos y 4 mg/kg/día en los niños, con unos niveles medios en sangre total entre 150 y 850 ng/ml. y 250-500 ng/ml., respectivamente, y una duración media del tratamiento de seis meses, que, no obstante, fue superior en un 30 % de los

Hospitales participantes:

Barcelona:

- Hospital de Bellvitge.
- Hospital GMD L'Esperança.
- Hospital General Vall d'Hebrón.

Cádiz:

- Hospital Fernando Zamacola.

Madrid:

- Fundación Jiménez Díaz.
- Hospital Infantil La Paz.
- Hospital General Gregorio Marañón.
- Hospital del Niño Jesús.
- Hospital Primero de Octubre.
- Hospital Infantil Primero de Octubre.
- Hospital Ramón y Cajal.

Málaga:

- Hospital Regional de Málaga.

Oviedo:

- Hospital Infantil Nuestra Señora de Covadonga.

Palma de Mallorca:

- Hospital Son Dureta.

San Sebastián:

- Hospital Nuestra Señora de Aránzazu.

Valencia:

- Hospital Clínico.
- Hospital Infantil La Fe.

Autores:

A. Abarca, A. Alarcón, J. Alsina, J. Arrieta, J. Aubia, E. Aznar, M. Cabello, I. Comerma, J. Egido, J. Fort, M. A. Frutos, N. Gallego, Gómez, E. López de Novales, S. Málaga, J. E. Marco, F. Martínez Sánchez, J. Masramón, R. Matesanz, J. M. Mauri, S. Mendizábal, A. Miguel Carrasco, A. Morey, R. Muley-Alonso, M. Navarro, J. Ortuño, R. Pérez García, S. Pons, R. Poveda, M. Praga, C. Prieto, M. Resano, M. Rivero, V. de la Rúa, F. Santos, J. L. Tovar, M. Vallés, J. Vara, M. Vázquez Martul, M. Velo, F. Vidaur e I. Zamora.

Correspondencia: Dr. Rafael Matesanz.
Secretaría de Redacción de NEFROLOGÍA.
Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. de Colmenar, km. 9,100.
28034 Madrid.

casos. La CyA se empleó como tercera o cuarta droga en un 73 % de casos, como segunda en un 20 % y como tratamiento inicial en el 7 %, administrándose con esteroides a dosis bajas en el 45 % de los enfermos.

En los niños con SNI la respuesta inicial a la CyA fue paralela a la corticosensibilidad previa, consiguiéndose una remisión completa (RC) en todos los pacientes en quienes se indicó por corticodependencia/frecuentes recidivas, por sólo una respuesta parcial (RP) de cuatro corticorresistencias (25 %) independientemente del sustrato morfológico. En los adultos con SNI la respuesta a la CyA vino condicionada tanto por la corticosensibilidad previa (corticodependientes: RC + RP: 66 + 16 % vs corticorresistentes 0 + 55 %) como por el sustrato morfológico (lesiones mínimas: 55 + 22 %; proliferación mesangial: 40 + 20 %; hialinosis segmentaria y focal: 18 + 36 %). El tiempo de seguimiento fue demasiado corto para valorar la utilidad a medio plazo de la CyA.

De las cinco GN membranosas tratadas con CyA, tan sólo una remitió coincidiendo con la administración del fármaco. Ninguna de la GNMP respondió a la CyA. La escasez de la muestra impide sacar conclusiones de la experiencia aportada en estas nefropatías.

Los efectos secundarios atribuibles a esta terapéutica fueron en general leves y reversibles. Sin embargo, un 25 % de los enfermos sufrió un deterioro de la función renal, de variable cuantía, indistinguible con los datos existentes de la evolución natural de la nefropatía.

Los datos obtenidos del presente estudio, en concordancia con los de la literatura, ponen de manifiesto que la CyA es capaz de inducir remisiones en alrededor del 80 % de los SNI corticodependientes, si bien la mayor parte de los casos recidivan al suspender la medicación. También es capaz de inducir respuestas parciales en un 25-50 % de las corticorresistencias, incluyendo enfermos en quienes han fracasado con anterioridad otros inmunosupresores.

El posible lugar que pueda ocupar la CyA en el manejo del SNI a largo plazo, así como las pautas de tratamiento más adecuadas, deberán establecerse mediante estudios prospectivos cuidadosamente diseñados, que permitan encontrar el punto de equilibrio entre los eventuales beneficios derivados de su empleo y la nefrotoxicidad potencial que conlleva la administración de CyA.

Palabras clave: **Ciclosporina. Nefropatías glomerulares.**

CYCLOSPORIN IN GLOMERULONEPHRITIS. PRELIMINARY DATA FROM 61 PATIENTS INCLUDED IN THE COOPERATIVE STUDY OF THE SPANISH SOCIETY OF NEPHROLOGY

SUMMARY

The preliminary results of the Cooperative Study of the Spanish Society of Nephrology about the treatment of glomerulonephritis with CyA are recorded. This is a retrospective multicentric study which included data from 17 hospitals, 40 adult patients (30 INS, 5 membranous GN, 3 membranoproliferative GN and 2 SLE) and 21 children (all of them with INS).

The initial oral dose most frequently used in patients with INS was 5 mg/kg/day for adults and 4 mg/kg/day for pediatric patients, and this was then adjusted to obtain total blood levels of 250-500 ng/ml. The mean duration of treatment was 6 months, but 30 % of patients received CyA during more prolonged periods.

The response of children with INS was well correlated to the initial steroid responsiveness, as all steroid responders reacted to CyA whereas only 25 % of steroid non-responders did so. In adults with INS, however, there was a correlation with the previous steroid responsiveness (steroid responders: 66 % remission (R)

+ 16 % partial response (PR) vs steroid non-responder R + PR: 0 + 55 %), but also with the histopathological categories (minimal change disease 55 + 22 %; diffuse mesangial proliferation 40 + 20 %; focal and segmental glomerulosclerosis 18 + 36 %). The follow-up time was too short in most of patients to evaluate the long term effects of this therapy.

Only 1 out of 5 membranous GN (20 %) went into complete remission within the first month of treatment, with two other decreases of proteinuria but persistence of nephrotic syndrome. None of the patients with MPGN responded to CyA.

Side effects related to CyA were usually mild. However, 25 % of patients experienced impairment of renal function, usually mild, but in which, factors other than nephrotoxicity could not be excluded with available data. Controlled trials are needed in order to establish the cost-benefit ratio of CyA in INS and other glomerulonephritis.

Key words: **Cyclosporin. Glomerulonephritis.**

Introducción

La ciclosporina A (CyA) es, sin duda, el fármaco que más ha contribuido al desarrollo espectacular de los trasplantes de órganos a lo largo de la última década¹. Tras su adopción como inmunosupresor fundamental por parte de la mayoría de los equipos de trasplante del mundo occidental, en los últimos años se ha comenzado a vislumbrar la posibilidad de que su administración pueda resultar de utilidad en una larga serie de procesos muy diversos y heterogéneos cuyo único nexo es la existencia, comprobada o presunta, de un componente inmunológico en su patogenia².

Por lo que se refiere a las enfermedades nefrológicas, el síndrome nefrótico idiopático (SNI) ha sido la entidad en la que el empleo de este fármaco ha suscitado el mayor interés³⁻¹², aunque también se ha empleado en menor escala en otras nefropatías glomerulares primarias y en casos de lupus eritematoso sistémico¹³⁻²¹.

Los prometedores resultados apuntados en algunos de los primeros estudios aparecidos en la literatura y las evidentes dificultades que para un solo centro supone reunir un número significativo de casos susceptibles de ser tratados con CyA motivaron a la Secretaría de Redacción de NEFROLOGÍA a efectuar un estudio cooperativo, destinado fundamentalmente a valorar el estado actual de utilización de este fármaco en nuestro país, conocer las circunstancias en las que se ha indicado, las pautas empleadas y los resultados iniciales conseguidos con su empleo. A continuación se detallan los datos obtenidos en dicho estudio.

Métodos

Se remitió un cuestionario solicitando, con carácter retrospectivo, los datos correspondientes a los en-

fermos con nefropatías glomerulares, documentadas histológicamente, tratados en algún momento de su evolución con CyA, a un total de 46 servicios o secciones de nefrología que atendían enfermos adultos y 13 infantiles, distribuidos por todo el Estado español. En la tabla I se detalla el grado de participación registrado y en la figura 1 puede apreciarse la localización geográfica de los hospitales que aportaron protocolos de enfermos tratados con CyA. En conjunto, se recogieron datos totales o parciales de 40 pacientes adultos y 21 en edad infantil (algunos de estos últimos provenían de servicios no específicamente pediátricos), cuyos diagnósticos anatomoclínicos se detallan en la tabla II. En todos ellos se dispuso al menos de una biopsia renal estudiada con microscopía óptica e inmunofluorescencia. No todos los protocolos fueron susceptibles de ser tabulados de forma global, habida cuenta de la brevedad del período de seguimiento o de la falta de cumplimentación adecuada de los mismos, por lo que en cada uno de los aspectos que se analizarán a continuación se hará referencia específica al volumen de la muestra analizada.

Síndrome nefrótico idiopático. Los 51 enfermos con diagnóstico de SNI incluidos en el presente estudio se distribuyeron en sus tres tipos histológicos: lesiones mínimas (SNLM), proliferación mesangial difu-

Tabla I. Estudio cooperativo de la SEN. Grado de participación

	Adultos	Infantiles	Total
Hospitales consultados	46	13	59
Contestaron	35	10	45
Porcentaje respuesta	76	76	76
Utilizan CyA	12	7	19
Número de enfermos	40	21	61

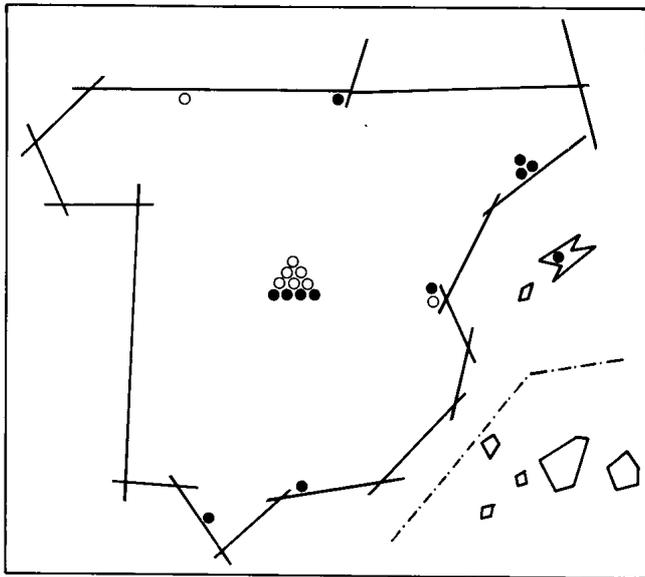


Fig. 1.—Procedencia de los pacientes tratados con ciclosporina e incluidos en el estudio cooperativo. En círculos oscuros, pacientes en edad adulta; en círculos claros, pacientes en edad infantil.

Tabla II. Estudio cooperativo de la SEN. Enfermos tratados con CyA

	Adultos	Niños	Total
Síndrome nefrótico idiopático (SNLM-PMD-HSF)	30	21	51
Nef. membranosa	5	0	5
GN membranoproliferativa	3	0	3
LES	2	0	2
	40	21	61

sa (PMD) e hialinosis segmentaria y focal (HSF) de la forma que se indica en la tabla III.

En el grupo de pacientes adultos la edad osciló entre catorce y setenta y dos años (\bar{X} : $20,5 \pm 4,5$ años); 16 eran hombres y 14 mujeres. En el momento de iniciar el tratamiento con CyA, todos los pacientes menos uno (que fue excluido del estudio a efectos de valoración de respuesta) presentaban un síndrome nefrótico. En 16 casos (55 %) existía microhematu-

Tabla III. Síndrome nefrótico idiopático. Diagnósticos histológicos

	SNLM	PMD	HSF
Adultos	10	5	15
Niños	10	3	8
Total	20	8	23

ria, ocho (26,6 %) tenían una creatinina sérica superior a 1,4 mg/dl. y en 11 casos existía hipertensión arterial (36,6 %). El tiempo medio de evolución de la enfermedad desde su comienzo hasta que se inició el tratamiento con CyA fue de $24,1 \pm 2,2$ meses.

En el grupo de pacientes en edad infantil, ésta osciló entre dos y catorce años (\bar{X} : 6,1); 22 eran niños y seis niñas, todos tenían un síndrome nefrótico cuando se instauró el tratamiento con CyA, seis presentaban microhematuria (21,4 %), uno hipertensión arterial (3,5 %) y ninguno tenía insuficiencia renal.

Las dosis iniciales de CyA oscilaron entre 1,5 y 7,5 mg/kg/día para los adultos, con un predominio de los que emplearon 5 mg/kg/día y una media cercana a esta cifra (4,8 mg/kg/día). En los niños, las dosis iniciales fueron algo menores, con un predominio de 4 mg/kg/día (límites 3-7,5, \bar{X} : 4,3 mg/kg/día). Con estas dosis, que posteriormente fueron ajustadas de acuerdo con la evolución del caso, se obtuvieron unos niveles en sangre total que quedan recogidos gráficamente en la figura 2. Como puede verse, para los adultos los niveles medios se sitúan entre 150 y 850 ng/ml., con un promedio cercano a 400 y unos límites entre 100 y 1.100 ng/ml. Los pacientes infan-

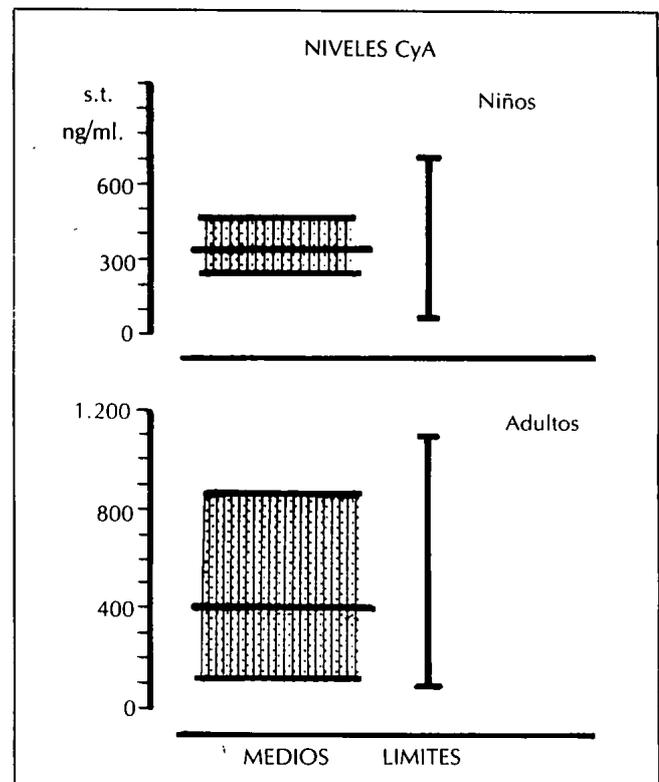


Fig. 2.—Niveles de ciclosporina en sangre total alcanzados durante el tratamiento del síndrome nefrótico idiopático. En punteado, a la izquierda, niveles medios a lo largo del tratamiento; a la derecha, valores extremos alcanzados durante el mismo.

tiles se movieron, en cambio, en unos márgenes bastante más estrechos (niveles medios, 250-500; límites, 100-650 ng/ml.).

La duración del tratamiento fue igualmente muy variada, oscilando entre dos y dieciocho meses, con un predominio de alrededor de seis meses. No obstante, hasta un 43 % de enfermos adultos y un 14 % de los niños recibieron ciclos de mayor duración.

La CyA se empleó mayoritariamente como tercera o cuarta droga (73 %) tras haber recibido en algún momento de su evolución esteroides y uno o dos inmunosupresores (clorambucil ± ciclofosfámi- da ± azatioprina). Sin embargo, en un 20 % de los enfermos se utilizó como segunda droga sin recurrir a otros inmunosupresores, e incluso en un 7 % se administró como tratamiento de entrada (enfermos adultos con histología de hialinosis segmentaria y focal) (fig. 3). En un 45 % de los casos la CyA se combinó con esteroides, habitualmente a dosis bajas, o bien se introdujo en el seno de un tratamiento esteroideo mientras se iban descendiendo las dosis de los mismos.

Para valorar la respuesta a la CyA se definió la remisión completa como la desaparición de la protei-

ban más de seis meses de evolución tras la suspensión del fármaco.

Resultados

Se pudo valorar la respuesta al tratamiento con CyA en un total de 25 enfermos adultos con síndrome nefrótico idiopático, de los que nueve tenían un sustrato morfológico de SNLM, cinco de PMD y 11 HSF. En la tabla IV se analizan las respuestas obtenidas con la CyA según el tipo histológico y con independencia de su comportamiento previo al tratamiento esteroideo ± inmunosupresor. El porcentaje de remisiones es netamente superior en el SNLM (55 % completa, 22 % parcial) que en las HSF (18 + 36 %), ocupando las PMD un lugar intermedio.

De los nueve enfermos con SNLM, en dos se estableció la indicación por corticorresistencia: en ambos se obtuvo una respuesta parcial. Los siete restantes recibieron la CyA por corticodependencia y/o frecuentes recidivas: cinco de estos pacientes consiguieron una remisión completa y en dos se produjo una resistencia al tratamiento (fig. 4). De las cinco PMD, las dos corticorresistentes fueron también CyA-resistentes, y de los corticodependientes, dos remitieron y el último también lo hizo, aunque a expensas de convertirse en CyA-dependiente (fig. 5). Por fin, de los 11 casos con sustrato morfológico de HSF, cinco no respondieron a la CyA (cuatro corticorresis-

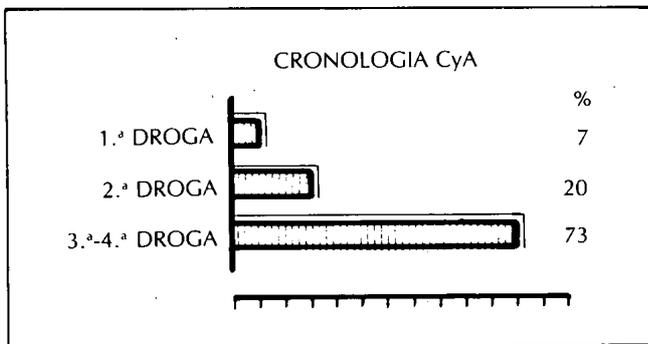


Fig. 3.—Distribución porcentual de casos en que la ciclosporina se administró como tratamiento inicial (primera droga), después de haber recibido esteroides (segunda droga) o tras haberse administrado esteroides y uno o varios inmunosupresores (tercera o cuarta droga).

nuria, la respuesta parcial como la reducción significativa de la proteinuria, con o sin desaparición del síndrome nefrótico, y la resistencia como la no modificación significativa de la proteinuria. Hay que hacer notar que al hablar de estos tipos de respuestas nos referimos tan sólo a la evolución puntual del síndrome nefrótico al administrar el fármaco, sin que con los datos actualmente disponibles se pueda siquiera aventurar la influencia positiva o negativa que a medio o largo plazo pueda tener la CyA sobre la evolución global de la enfermedad. De hecho, el 30 % de los enfermos incluidos en el estudio estaban aún bajo tratamiento con CyA y sólo un 20 % lleva-

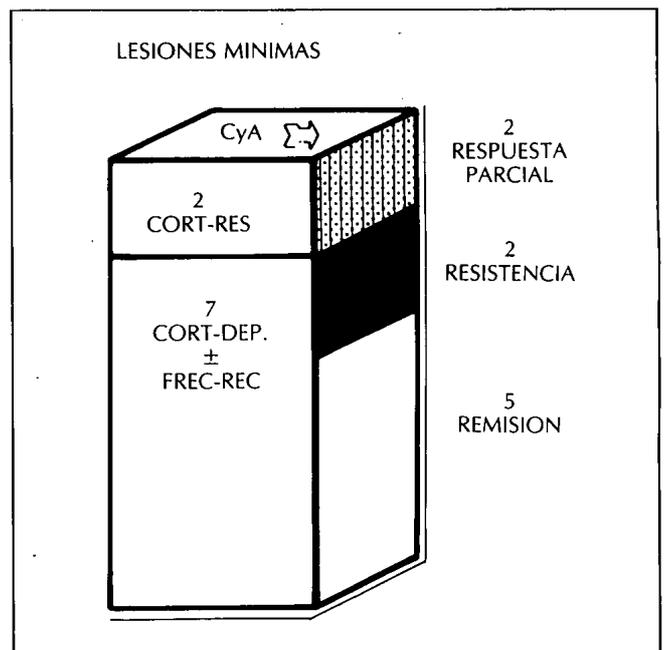


Fig. 4.—Respuesta al tratamiento con ciclosporina de los enfermos con síndrome nefrótico idiopático, en edad adulta, y con sustrato morfológico de lesiones mínimas, según su respuesta previa al tratamiento esteroideo.

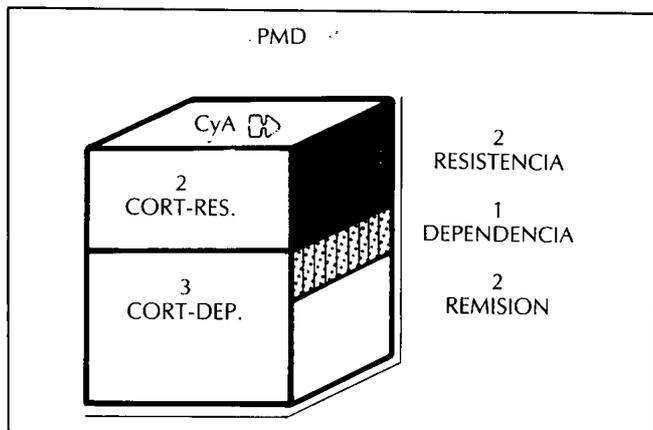


Fig. 5.—Respuesta al tratamiento con ciclosporina de los enfermos con síndrome nefrótico idiopático, en edad adulta, y con sustrato morfológico de proliferación mesangial difusa, según su respuesta previa al tratamiento esteroideo.

tentes y uno primera droga), en cuatro se obtuvo una respuesta parcial (cuatro corticorresistentes y uno corticodependiente) y en dos se consiguió una remisión completa) una corticodependencia y un enfermo en que se empleó como primera droga (fig. 6).

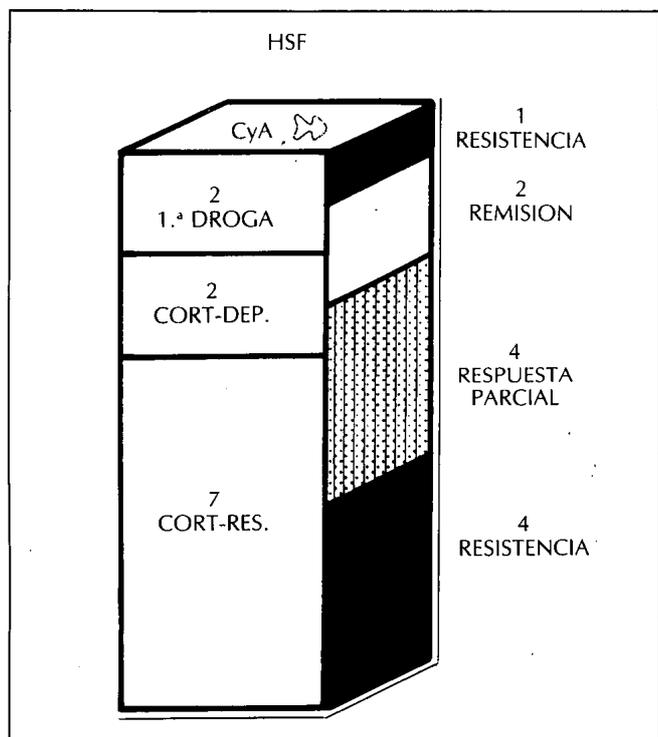


Fig. 6.—Respuesta al tratamiento con ciclosporina de los enfermos con síndrome nefrótico idiopático, en edad adulta, y con sustrato morfológico de hialinosis segmentaria y focal, según su respuesta previa al tratamiento esteroideo.

Si agrupamos los casos según que su comportamiento ante los esteroides fuera de corticodependen-

Tabla IV. SNI-CyA. Respuesta según histología (adultos)

	SNLM	PMD	HSF
Remisión	5/9: 55 %	2/5: 40 %	2/11: 18 %
Respuesta parcial ...	2/9: 22 %	1/5: 20 %	4/11: 36 %
Resistencia	2/9: 22 %	2/5: 40 %	5/11: 45 %

cia o de corticorresistencia, las diferencias en las respuestas son bastante claras: 8/12 corticodependientes remitieron totalmente por ninguno de los corticorresistentes, en los que tan sólo se obtuvo una respuesta parcial en seis enfermos, con cinco resistencias (fig. 7).

En el caso de los niños únicamente se pudo valorar la respuesta al tratamiento en siete casos, corriendo en los mismos bastante acorde a la sensibilidad previa a los esteroides: los tres niños corticodependientes (dos SNLM, uno PMD) hicieron una remisión completa, mientras que de cuatro corticorresistentes (tres SNLM, uno HSF) sólo uno tuvo una respuesta parcial y el resto fueron resistentes al fármaco.

De aquellos casos en que se consiguió inducir una remisión (total o parcial), el 19 % lo hizo antes de cumplirse el mes de tratamiento, un 61 % entre uno y dos meses y el 19 % restante remitió después de más de dos meses de recibir la CyA (fig. 8).

Los efectos secundarios reseñados en los protocolos de estudio, atribuidos en principio a la CyA, se encuentran recogidos en la tabla V. Como puede apreciarse, la mayoría son encuadrables dentro de la categoría de «efectos menores», en general reversibles al suspender el fármaco. La mitad de los enfermos no experimentó efecto secundario alguno (o al menos no fueron señalados en los protocolos). Más preocupantes, aunque difícilmente analizables, fueron los deterioros de la función renal que se produjeron en un 27 % de los casos. En estos deterioros, de magnitud variable (desde muy discretos y reversibles hasta condicionantes de la entrada en diálisis del enfermo), no es posible, con los datos en nuestro poder, diferenciar el posible papel de la nefrotoxicidad de la CyA de la evolución natural de la propia enfermedad, ya que en ningún caso consta que se haya practicado una nueva biopsia de control. En líneas geneales, los

Tabla V. Efectos secundarios

● Efectos «menores»:	%
— Hipertrofia gingival	16 %
— Hipertricosis	8 %
— Hiperpotasemia	10 %
— Hiperuricemia	8 %
— Epigastralgias	8 %
— Temblores/parestesias	10 %
● Deterioro de función renal (?)	27 %
● Sin efectos secundarios	50 %

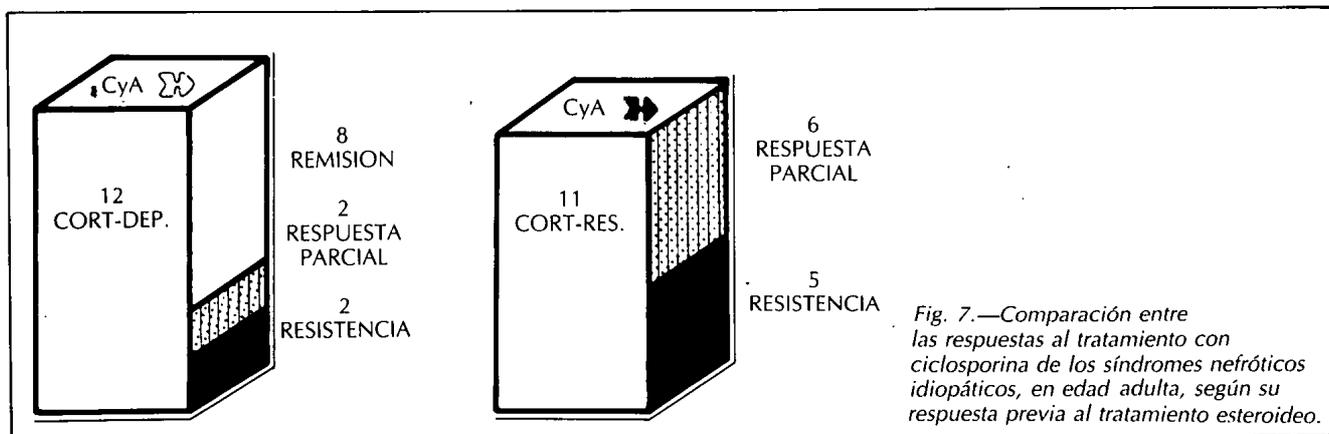


Fig. 7.—Comparación entre las respuestas al tratamiento con ciclosporina de los síndromes nefróticos idiopáticos, en edad adulta, según su respuesta previa al tratamiento esteroideo.

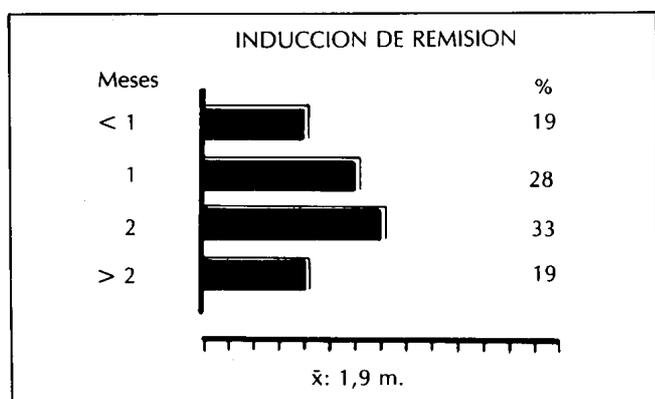


Fig. 8.—Período de tiempo transcurrido entre el comienzo del tratamiento con ciclosporina a la inducción de la remisión del síndrome nefrótico en los casos en que se obtuvo una respuesta terapéutica.

efectos secundarios fueron menos frecuentes en los pacientes pediátricos, en paralelo con los niveles más reducidos que en ellos se alcanzaron.

Otras nefropatías glomerulares

Además de los casos de SNI que constituyeron la parte central del estudio, también se aportaron los datos correspondientes a 10 enfermos en edad adulta con otras nefropatías glomerulares tratados con CyA. De cinco pacientes con nefropatía membranosa y síndrome nefrótico que recibieron este fármaco (tabla VI) tan sólo se registró una remisión completa en un caso (20 %), en que desapareció la proteinuria a

los diecisiete días de tratamiento. En otros dos enfermos se redujo la proteinuria, con persistencia, sin embargo, del síndrome nefrótico y un discreto incremento de los productos nitrogenados. La evolución impredecible de esta nefropatía y la escasez de la muestra impiden extraer conclusiones de esta limitada experiencia, que, no obstante, no parece muy prometedora.

Otro tanto puede decirse de los tres enfermos con glomerulonefritis membranoproliferativa y síndrome nefrótico, en los que no se obtuvo respuesta alguna y sí, en cambio, se asistió a un deterioro de la función renal en los tres. Por lo que se refiere a los casos de LES, uno de ellos ha sido publicado recientemente en NEFROLOGÍA²¹ y el otro lleva un tiempo de evolución demasiado corto para ser analizado.

Discusión

Los esteroides continúan siendo en la actualidad la piedra angular en el manejo terapéutico del SNI^{9, 22} tras haber sido utilizados desde hace ya cuarenta años²³. Ello no impide que existan determinadas situaciones en la evolución de estos enfermos todavía no bien resueltas con los tratamientos existentes para las que resulta deseable encontrar soluciones alternativas. Un porcentaje de estos enfermos, variable según las series, experimenta recidivas frecuentes o se hace dependiente del tratamiento esteroideo, mientras que otro grupo está formado por pacientes primaria o

Tabla VI. Nefropatías membranosas tratadas con ciclosporina

Edad/sexo	Estadio	Clínica	Inicio	Dosis CyA	CrS (I-F)	Tto. previo	Respuesta
31/V	I-II	SN	1/87	5 mg/kg.	1,4-1,4	No	No
24/H	III	SN	3/84	4 mg/kg.	0,8-0,7	No	Remisión
50/H	I-II	SN	10/86	4 mg/kg.	2,4-3,3	No	No
17/V	I-II	SN	8/83	4 mg/kg.	0,6-0,8	No	↓ Proteinuria
23/H	?	SN	6/87	4 mg/kg.	0,6-0,7	No	↓ Proteinuria

CrS (I-F): Creatinina sérica inicial-final.

secundariamente corticorresistentes, y, en fin, todos ellos están sujetos a la posible aparición de efectos secundarios indeseables^{9, 24}. Los inmunosupresores, fundamentalmente el clorambucil y la ciclofosfamida, de indudable eficacia en el manejo de determinados casos de síndrome nefrótico^{25, 26}, han visto condicionado su empleo por la yatrogenia detectada a largo plazo²⁷⁻²⁹.

En este contexto, la posibilidad de que un nuevo fármaco acabe por ocupar un espacio mayor o menor en el armamentario terapéutico del SNI depende tanto de su eficacia en los casos todavía no bien resueltos con los tratamientos actuales como de que su empleo conlleve unos efectos secundarios cuando menos de inferior severidad que los de aquéllos. De los datos existentes en la literatura, todavía muy limitados, se desprende que la CyA posee un evidente efecto sobre el SNI³⁻¹², pero la experiencia acumulada resulta claramente insuficiente para establecer el papel que pueda llegar a jugar este fármaco en un proceso crónico, de patogenia mal conocida y sujeto a recaídas y remisiones cuyos mecanismos íntimos distan mucho de estar aclarados.

Los datos obtenidos en este estudio se ajustan bastante bien a los publicados previamente. En los pacientes en edad pediátrica, la corticosensibilidad previa se correlaciona con bastante fidelidad con la posibilidad de inducir remisiones con CyA, sola o combinada con esteroides a dosis bajas^{4, 8, 10, 12, 22, 24}. En la serie de Niaudet^{12, 24}, el 90 % de los niños corticosensibles respondieron a la CyA, frente a un 30 % de los corticorresistentes. De igual manera, todos nuestros enfermos primariamente sensibles a los esteroides lo fueron también a la CyA, mientras que de todos aquellos en que la indicación se hizo por corticorresistencia tan sólo se consiguió una respuesta parcial (25 %) y ninguna remisión completa, independientemente en ambos casos de la histología de base.

En el caso de los enfermos adultos la respuesta a la CyA vino condicionada en nuestra serie tanto por la sensibilidad previa a los esteroides (corticodependientes, 66 + 16 %, vs corticorresistentes, 0 + 55 % - remisión + respuesta parcial) como por el sustrato morfológico (SNLM: 55 + 22 % vs HSF: 18 + 36 %), en concordancia con lo señalado por Meyrier y otros autores^{3, 5, 7, 9}, de forma que los pacientes corticorresistentes con histología de HSF constituyen el grupo más desfavorable (0 + 43 %), como por otra parte era de esperar.

Son varios los interrogantes que se derivan de este estudio y de los publicados hasta ahora para los que de momento no hay una respuesta clara. De la experiencia acumulada se desprende que la CyA es capaz de inducir remisiones en la mayoría de los SNI corticodependiente/frecuentes recidivas, si bien una gran parte de los mismos vuelven a recaer al suspender la

medicación, estableciéndose así una situación de CyA-dependencia. Existen, sin embargo, casos puntuales bien documentados de remisión prolongada sin medicación tras haber recibido un ciclo de tratamiento con CyA, tanto en niños como en adultos, que de esta forma podrían haber obtenido un claro beneficio del empleo de este fármaco. Lamentablemente, la novedad de esta terapéutica, con la consiguiente brevedad del período de seguimiento, no nos permite extraer conclusiones a este respecto, aparte los casos aislados ya comentados.

En cualquier caso, la CyA, sola o asociada a dosis bajas de esteroides, puede constituir una alternativa terapéutica válida en aquellos enfermos, sobre todo en edad pediátrica, en que la yatrogenia esteroidea se hace difícilmente tolerable¹². Aunque más controvertido, la CyA parece capaz de inducir remisiones parciales en un 25-50 % de los SNI corticorresistentes, incluidos algunos de los casos de nuestro estudio que habían recibido además ciclos de inmunosupresores sin resultado alguno. No obstante, la posibilidad de que en estos enfermos la respuesta obedezca más a mecanismos hemodinámicos intrarrenales que a un efecto sobre las eventuales alteraciones inmunológicas involucradas en la patogenia de la enfermedad debe tenerse muy en cuenta^{30, 31}, al igual que la sugerencia de que los deterioros de la función renal asociados al tratamiento con CyA son particularmente frecuentes en este grupo de pacientes¹². La posibilidad de que determinadas pautas de administración del fármaco resulten más eficaces o bien permitan reducir al mínimo los efectos secundarios son aspectos que necesitan ser explorados más a fondo. De igual manera, la identificación de algún carácter diferencial que permitiera seleccionar los casos susceptibles de responder al tratamiento con CyA, como ha apuntado Tejani con la producción de interleukina-2⁶, sería, sin duda, de gran utilidad.

Otro problema sin resolver es el de la nefrotoxicidad, sin duda el aspecto más preocupante en la administración de CyA. Aunque la diferenciación entre nefrotoxicidad y evolución de la propia nefropatía resulta francamente compleja incluso disponiendo del oportuno material histológico¹², dada la inespecificidad de las lesiones inducidas por esta droga³², los riesgos potenciales que conlleva la administración de CyA constituyen por sí solos argumentos más que suficientes para que el posible papel que pueda llegar a jugar en el manejo del SNI a medio y largo plazo, así como las pautas de tratamiento más adecuadas, se establezcan mediante los oportunos estudios prospectivos controlados, cuidadosamente diseñados.

Bibliografía

1. Cameron JS: Aspectos actuales del trasplante renal: el uso de la ciclosporina. *Nefrología* 6 (4):29-38, 1986.

2. *Ciclosporin in Autoimmune Diseases*. E. por R. Schindler, Springer-Verlag, Berlín, 1985.
3. Meyrier A, Simon P, Perret G y Condamine-Meyrier MC: Remission of idiopathic nephrotic syndrome after treatment with cyclosporin A. *Brit Med J* 292:789-792, 1986.
4. Hoyer PF, Krull F y Brodehl J: Cyclosporin in frequently relapsing minimal change nephrotic syndrome. *Lancet* II:335, 1986.
5. Lagrue C, Laurent J, Belghiti D y Roseva R: Cyclosporin and idiopathic nephrotic syndrome. *Lancet* II:692-693, 1986.
6. Tejani A, Butt K, Khawar R, Suthanthiran M, Rosenthal CJ, Trachtman H y Fusi M: Cyclosporine induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 29:206, 1986.
7. Gutiérrez Millet V, Bello I, Oliet A, Regueiro JR y Arnáiz A: Ciclosporina en el síndrome nefrótico por mínimos cambios corticosenible corticodependiente. *Nefrología* 6 (Supl. 1):157, 1986.
8. Balcke P, Derfler K, Stockenhuber F, Kopsa H y Sunder-Plasmann G: Cyclosporintherapie bei minimal-change nephritis. *Wien Klin Wschr* 99:242-245, 1987.
9. Meyrier A y Simon B: Traitement des syndromes néphrotiques corticorésistants de l'adulte. Lésions glomérulaires minimes et hyalinose segmentaire et focale. En *Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker*. Flammarion. Médecine Sciences, pp 121-140, 1987.
10. Capodicasa G, De Santo NG, Nuzzi F y Giordano C: Cyclosporin A in nephrotic syndrome of childhood. A 14 month experience. *Int J Pediatr Nephrol* 7:69-72, 1986.
11. Waldo FB y Kohaut EC: Therapy of focal segmental glomerulosclerosis with cyclosporine A. *Pediatr Nephrol* 1:180-182, 1987.
12. Niaudet P, Habib R, Tête MJ, Hinglais N y Broyer M: Cyclosporin in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 1:566-573, 1987.
13. Watzon AR: Cyclosporine therapy for chronic glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 25:273-274, 1986.
14. Lagrue G, Laurent G y Robeva R: Membranoproliferative glomerulonephritis associated with Buckley's syndrome, treated with cyclosporin. *Nephron* 44:382-383, 1986.
15. De Santo NG, Capodicasa G y Giordano G: Treatment of idiopathic membranous nephropathy unresponsive to methylprednisolone and chlorambucil with cyclosporin. *Am J Nephrol* 7:74-76, 1987.
16. Miescher PA y Miescher A: Combined ciclosporin-steroid treatment of Systemic Lupus Erythematosus. En *Ciclosporin in Autoimmune Diseases*. Ed. por R. Schindler, Springer-Verlag, Berlín, 1985, p 337.
17. Bambauer R, Jutzler GA, Pees H, Daus H, Schoenenberger HJ, Biro G y Keller HE: Cyclosporin and therapeutic plasma exchange in steroid resistant SLE. En *Ciclosporin in Autoimmune Diseases*. Ed. por R. Schindler, Springer-Verlag, Berlín, 1985, p 346.
18. Halloran PF, Cole EH, Bookman AA, Urowitz MB y Clarke WTW: Possible beneficial effect of ciclosporin in some cases of severe systemic lupus erythematosus. En *Ciclosporin in Autoimmune Diseases*. Ed. por R. Schindler, Springer-Verlag, Berlín, 1985, p. 356.
19. Deteix P, Lefrançois N, Laville M, Colon S, Zech P y Traeger J: Open therapeutic trial of ciclosporin in SLE. Preliminary results in 4 patients. En *Ciclosporin in Autoimmune Diseases*. Ed. por R. Schindler, Springer-Verlag, Berlín, 1985, p 361.
20. Feutren G, Querin S, Chatenoud L, Noel LH, Beaurain G, Tron F, Lesavre P y Bach JF: The effects of ciclosporin in twelve patients with severe systemic lupus. En *Ciclosporin in Autoimmune Diseases*. Ed. por R. Schindler, Springer-Verlag, Berlín, 1985, p 366.
21. Frutos MA, González Molina M, Aranda P, Cabello M, Martín Reyes G, Valera A, Ramos B y López de Novales R: Ciclosporina en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico grave. *Nefrología* 7:396-400, 1987.
22. Broyer M: El tratamiento del síndrome nefrótico idiopático del niño. *Nefrología* 8 (3): 197-201, 1988.
23. Luetscher JA Jr, Deming QB, Harvey J, Lew W y Poo LJ: Treatment of nephrosis with cortisone. *J Clin Invest* 29:1576-1587, 1950.
24. Niaudet P, Habib R, Gagnadoux MF, Tête MJ y Broyer M: Traitement des néphroses graves chez l'enfant. En *Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker*, 1987. Flammarion. Médecine Sciences, pp 141-160.
25. Grupe WE y Heymann W: Cytotoxic drugs in steroid-resistant renal disease. *Am J Dis Child* 11:448-458, 1966.
26. Uldall PR, Mokley AR, Feest TG, Tomlinson BE y Kerr DNS: Cyclophosphamide therapy in adults with minimal change nephrotic syndrome. *Lancet* I:1250-1253, 1972.
27. Editorial: Immunosuppression in the nephrotic syndrome. *Lancet* II:1121-1122, 1976.
28. Puri HC y Campbell RA: Cyclophosphamide and malignancy. *Lancet* I:1306, 1977.
29. Palmer RG, Dore CJ y Denman AM: Chlorambucil-induced chromosome damage to human lymphocytes is dose-dependent and cumulative. *Lancet* I:246-249, 1984.
30. Velo M, Egido J y Lozano L: Tratamiento de las enfermedades glomerulares con ciclosporina A. *Nefrología* 8 (Supl 1): 9-14, 1988.
31. Lamas S, Olivera A, López Novoa JM, Ortega G, López Farré A y Rodríguez Puyol D: El factor activador de las plaquetas como mediador de la nefrotoxicidad inducida por CyA. Estudios en glomérulos aislados humanos y de rata. *Nefrología* 8 (Supl 1): 24-28, 1988.
32. Palestine AG, Austin HA, Balow JE, Antonovych T, Sabnis SG, Preuss HG y Nussenblatt RB: Renal histopathologic alterations in patients treated with Cyclosporine for uveitis. *N Engl J Med* 314:1293-1298, 1986.