

## Eficacia del tacrolimus en pacientes con síndrome nefrótico cortico-resistente

Miguel Liern y Graciela Vallejo

Servicio de Nefrología. Hospital Gral. de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez". Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

### RESUMEN

La progresión de la proteinuria nefrótica puede evolucionar hacia la insuficiencia renal terminal. Para aquellos pacientes con síndrome nefrótico cortico-resistente hemos diseñado un protocolo con tacrolimus.

Objetivo: Evaluar la eficacia del tacrolimus para disminuir la proteinuria por debajo del rango nefrótico.

Material y métodos: Ingresaron al estudio 7 pacientes, media de edad 14 años.

-Criterios de inclusión: - Síndrome nefrótico primario con esclerosis focal y segmentaria resistente a corticoides, ciclofosfamida y ciclosporina; todos normotensos, con filtrado glomerular conservado.

-Criterios de exclusión: -diabetes, leucopenia.

-Criterios de suspensión: Aumento de creatininemia >20% valor inicial, hiperglucemia en 3 controles sucesivos durante 3 días continuos, leucopenia, tumores y/o infecciones activas.

-Controles mensuales de laboratorio: proteinuria/día, proteinograma, creatininemia, uremia, uricemia, hemograma, ionograma sérico/urinario, osmolaridad urinaria, colesterolmia, glucemia, dosaje de tacrolimus en sangre entera  
Respondedores: pacientes con reducción de la proteinuria por debajo de 40mg/m<sup>2</sup>/hora.

Rango de dosis: 0.10 a 0.30mg/kg/día; dosaje máximo tolerable: 15ng/ml.

El tiempo de administración del tacrolimus para los pacientes respondedores fue de 12 meses y el último control de laboratorio fue a los 15 meses.

Resultados: respondedores, 6 pacientes con un porcentaje de reducción de la proteinuria del 26%.

La dosis media de tacrolimus fue de 0.23 mg/kg/día y el dosaje medio fue de 14ng/ml.

En ningún caso fue necesario suspender el tratamiento.

A los 15 meses, todos los pacientes presentaron nuevamente el síndrome nefrótico.

Conclusiones: el tacrolimus fue efectivo en pacientes con síndrome nefrótico cortico-resistente durante su uso, y en rangos habituales no aparecieron efectos colaterales.

**Palabras claves:** *síndrome nefrótico, esclerosis focal y segmentaria, tacrolimus.*

### ABSTRACTS

The progression of nephrotic proteinuria can to evolve towards the chronic renal insufficiency. To the patients with steroids resistant nephrotic syndrome we have used the tacrolimus

Objective: To evaluate the use of tacrolimus to reduce the proteinuria below the nephrotic range

Patients and methods: 7 patients received tacrolimus, mean of age 14 years

Inclusion criterion: - Primary nephrotic syndrome with focal and segmental glomerulosclerosis, resistant to corticoids, Ciclofosfamida and Cyclosporine. All with normal glomerular filtrate rate and normotension

Exclusion criterion: - Diabetes, leukopenia

Suspension criterion: Increase of creatininemia > 20% of initial value, hyperglycemia in 3 successive controls during 3 days continuous, leukopenia, active infection.

The response was considered as a reduction in the urinary protein excretion lower than 40mg/m<sup>2</sup>/hour

The time of administration of tacrolimus for the respondent patients was of 12 months and the last control of laboratory was at the 15 months

Results: Responders: 6 patients with a percentage of reduction of proteinuria of 26%, the mean dose of tacrolimus was of 0, 23 mg/kg/day and dosage was of 14ng/ml

In no case was necessary to suspend the tacrolimus during the treatment

At the last controls (month 15), all the patients presented the nephrotic syndrome again

Conclusions: During its use, the tacrolimus was effective in patients with primary nephrotic syndrome and with controlled dose, did not appeared side effects

**Key Words:** *steroids resistant nephrotic syndrome, focal segmental glomerulosclerosis, tacrolimus*

### INTRODUCCION

Aproximadamente el 80% de los pacientes con síndrome nefrótico de debut responden al tratamiento corticoide, mientras que el 20% restante se considera corticoreistente. Estos últimos, sin remisión, evolucionan frecuentemente hacia la insuficiencia renal crónica.<sup>1</sup>

La presencia de proteinuria nefrótica constituye un marcador de injuria renal y, aunque no se ha establecido con precisión a partir de que magnitud resulta perjudicial, su descenso puede asociarse con la preservación del filtrado glomerular.<sup>2</sup>

El manejo del síndrome nefrótico cortico-resistente (SNCR) apunta básicamente a reducir la proteinuria, pero no se logra siempre la resolución de la patología renal. Por este motivo, cuando los tratamientos habituales resultan ineficaces, existen alternativas terapéuticas potencialmente más efectivas como es el caso del tacrolimus

**OBJETIVO:** Evaluar la eficacia del tacrolimus para disminuir la proteinuria por debajo del rango nefrótico.

**MATERIAL Y METODOS**

Se realizó un diseño de corte prospectivo, intervencionista, no aleatorizado, de tipo intragrupal.

Ingresaron al estudio 7 pacientes, 3 mujeres, media de edad 14 años (r: 12 a - 22 años), con síndrome nefrótico primario cortico-resistente y diagnóstico histológico de esclerosis focal y segmentaria (EFS). Tampoco habían remitido con la administración sucesiva de Ciclofosfamida y Ciclosporina.

Se consideraron como criterios de inclusión: clearance de creatinina normal, normotensión y consentimiento médico aprobado.

Las biopsias renales fueron hechas en los 7 pacientes en un tiempo promedio de 8 meses (DS 2 meses). Previo al inicio del tratamiento, y antes de comenzar el esquema terapéutico con tacrolimus, clasificamos el daño histológico renal en una escala de 4 grados (0 a 3) de acuerdo a la magnitud de la lesión: ausente, leve, moderada y grave, correspondiendo respectivamente a la esclerosis glomerular, la fibrosis intersticial y la atrofia vascular. En base a esta escala se estableció que únicamente los pacientes con un valor del score inferior a 6 ingresarían al protocolo

Los criterios de exclusión considerados fueron diabetes y leucopenia. En tanto, los criterios de suspensión establecidos correspondieron al aumento en 2 mediciones consecutivas del valor de creatininemia >20% en relación al rango inicial; la hiperglucemia en 3 controles sucesivos durante 3 días continuos; la aparición de leucopenia; la presencia de tumores y/o infecciones activas y, finalmente, la persistencia de proteinuria nefrótica luego de 4 meses de tratamiento.

Mensualmente evaluamos los siguientes controles de laboratorio: proteinuria/de 24horas, proteinograma, creatininemia, uremia, uricemia, hemograma, colesterolemia, glucemia, dosaje de tacrolimus en sangre entera

El rango de dosis permitido fue de 0.10 a 0.30mg/kg/día y el dosaje máximo tolerable 15ng/ml

Definimos como respondedores a los pacientes que disminuyeron la proteinuria por debajo de 40mg/m2/hora.

El tiempo de administración del tacrolimus para los respondedores fue de 12 meses, y el último control de labo-

ratorio se realizó a los 15 meses.

El protocolo fue aprobado por el comité de Docencia del Hospital donde se llevo a cabo.

**RESULTADOS**

Los resultados son expresados como medias +/- DS (tomando en consideración el control de laboratorio realizado en cada paciente)

Cumplidos los 12 meses de tratamiento, 6 pacientes disminuyeron la proteinuria por debajo del rango nefrótico con un valor medio de 22.6mg/m2/hora (r: 13-34 mg/m2/hora), el porcentaje de reducción fue de 26%. (ver *fig. 1*)

Un paciente que permaneció con proteinuria nefrótica luego de 4 meses fue retirado del protocolo.

La dosis media de tacrolimus fue de 0.23 mg/kg/día (rango de dosis: 0.10 a 0.30mg/kg/día); y el dosaje medio fue de 14ng/ml (min.10.6 ng/ml-max 14.6ng/ml).

No se registraron efectos adversos relacionados con el tacrolimus que obligaran a su suspensión

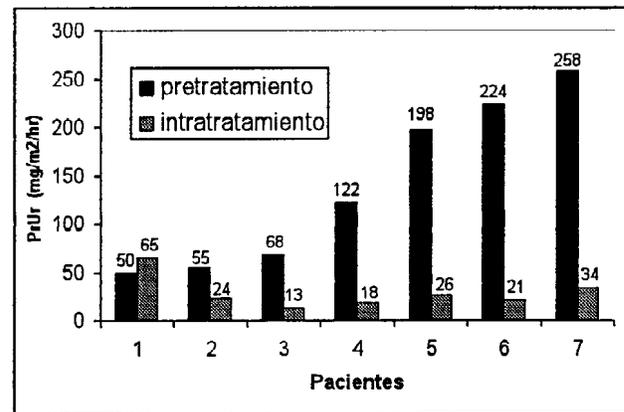
En el último control, realizado a los 15 meses, todos los pacientes presentaban nuevamente síndrome nefrótico

**DISCUSIÓN**

El porcentaje de respuesta del SNCR primario con EFS a los diferentes tratamientos inmunosupresores es, en general, poco satisfactorio, progresando hacia la insuficiencia renal crónica terminal a mediano plazo.<sup>3,4</sup>

En la fisiopatogenia del mismo, la proteinuria nefrótica y persistente juega un rol decisivo al invadir el mesangio desencadenando una proliferación celular con migración y activación de diversos factores quimiotácticos. Esta secuencia de eventos conduce a la creciente expansión mesangial con compresión progresiva y extrínseca del pen-

**FIG. 1** Variación de la proteinuria bajo tratamiento



Los valores son expresados en medias (calculadas a partir de los 12 controles mensuales en los pacientes respondedores y de los 4 controles mensuales en el paciente no respondedor)

PrUr: proteinuria

**TAB. 1** Controles de laboratorio durante el protocolo de estudio

| Paciente                              | 1         |      | 2          |      | 3          |      | 4          |     | 5          |      | 6          |      | 7          |      |
|---------------------------------------|-----------|------|------------|------|------------|------|------------|-----|------------|------|------------|------|------------|------|
| Secuencia                             | Pre 4 mes |      | Pre 12 mes |      | Pre 12 mes |      | Pre 12 mes |     | Pre 12 mes |      | Pre 12 mes |      | Pre 12 mes |      |
| Proteinuria (mg/m <sup>2</sup> /hora) | 50        | 65   | 55         | 24   | 68         | 13   | 122        | 18  | 198        | 26   | 224        | 21   | 258        | 34   |
| Colesterolemia (mg/dl)                | 342       | 371  | 293        | 218  | 410        | 163  | 534        | 180 | 753        | 288  | 658        | 268  | 465        | 198  |
| Proteinemia (gr/dl)                   | 3.5       | 2.5  | 4.7        | 6.8  | 3.4        | 6.3  | 4          | 6   | 3.1        | 6.8  | 3.7        | 5.7  | 3.4        | 5.8  |
| Albuminemia (gr/dl)                   | 0.9       | 0.6  | 2.2        | 3.6  | 1.2        | 3.9  | 2          | 4.2 | 1.8        | 3.9  | 1.2        | 3.2  | 1.6        | 3.4  |
| Creatininemia (mg/dl)                 | 0.67      | 0.66 | 0.55       | 0.52 | 0.6        | 0.73 | 1          | 1.1 | 0.95       | 0.97 | 0.88       | 0.78 | 0.65       | 0.78 |
| Uremia (mg/dl)                        | 47        | 58   | 35         | 48   | 19         | 37   | 30         | 51  | 52         | 72   | 68         | 47   | 83         | 64   |
| Uricemia (mg/dl)                      | 6.7       | 7.7  | 6          | 8.2  | 6.3        | 7.8  | 4.9        | 9   | 4.1        | 8.5  | 5.2        | 4.6  | 5.9        | 7.2  |
| Glucemias (mg/dl)                     | 72        | 102  | 82         | 88   | 68         | 72   | 75         | 69  | 73         | 81   | 79         | 102  | 89         | 105  |
| Dosis (mg/kg/día)                     | 0.25      |      | 0.30       |      | 0.20       |      | 0.17       |     | 0.24       |      | 0.22       |      | 0.26       |      |
| Dosaje (ng/ml)                        | 13.2      |      | 14.6       |      | 13.6       |      | 10.6       |     | 13.2       |      | 11.5       |      | 14         |      |

Pre.= pretratamiento con tacrolimus. mes.= meses

cho glomerular, generando finalmente esclerosis global y difusa terminal<sup>5,6</sup>

Considerando que el síndrome nefrótico esta caracterizado por la alteración en la función de los linfocitos T (CD4 helpers) y en la producción anormal de citoquinas, el uso específico de inhibidores linfocitarios como el tacrolimus seria de utilidad.<sup>7</sup> Este macrolido inhibidor de la calcineurina posee menos efectos colaterales y mayor potencia inmunosupresora que la CsA,<sup>8</sup> y su empleo como alternativa terapéutica se fundamenta en la potencia inhibitoria sobre la generación de linfocitos productores de CD4 y de la Interleukina 8, también suprime el factor de permeabilidad vascular y mejora la permselectividad de la membrana basal glomerular, independientemente de la producción de linfocitos o de la caída del filtrado glomerular<sup>9</sup>.

La reaparición de la proteinuria en rango nefrótico al finalizar la administración del tacrolimus podría probablemente corresponder, por un lado, a la reaparición de las alteraciones inmunológicas controladas inicialmente con el inmunosupresor y, por otro, a la presencia de daño histológico de origen cicatrizal, teniendo en cuenta la persistencia de la proteinuria significativa intra-tratamiento, (al respecto ya ha sido referida por otros autores, la ausencia de mejoría histológica en sujetos con biopsia renal post-tratamiento).<sup>10</sup> En esta situación es posible que, debido al prolongado tiempo de evolución desde el diagnóstico del síndrome nefrótico hasta la iniciación del presente estu-

dio, exista un componente histológico cicatrizal, el cual suponemos que condicionaría la proteinuria de origen no inmunológico cuya magnitud se encuentra en relación directa con la duración de la injuria renal.<sup>11</sup>

En esta situación quizá sea conveniente la adición de un inhibidor de la Angiotensina II, solo, o en combinación con bloqueantes ATI; sin embargo, la eficacia de este esquema terapéutico combinado entraña un riesgo potencial sobre el filtrado glomerular y, por ese motivo, decidimos no utilizarlo en este protocolo.<sup>12</sup>

A pesar de la evolución final, la respuesta intratratamiento sugiere que probablemente este grupo de niños sea altamente respondedor a la terapia dirigida a reducir la actividad de las citoquinas.

Por otra parte ningún paciente presentó efectos adversos que obligaran a suspender el tratamiento, quizá porque la baja dosis empleada contribuyo a minimizar la aparición de los mismos.<sup>13,14</sup>

En conclusión y teniendo en cuenta el reducido número de pacientes tratados, se constató que el tacrolimus produjo, durante su administración, un descenso transitorio de la proteinuria, sin detectarse efectos colaterales.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Srivastava T, Somon SD. High incidence of focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol.* 1999; 13: 13-18

2. Alexopoulos E, Stongou M. Factors influencing the course and the response to treatment in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant*.2000; 15: 1348-1356;
3. Korber SM. Primary focal segmental glomerulosclerosis. *J. Am.Soc. Nephrol.*
4. 1998; 9;1333-1340
5. Fogo AB. Progression and potential regression of glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2003; 59:804-819
6. Cattran DC, Ponduranga R. Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis. *Am. J Kidney Dis.* 1998; 32:72-79
7. Velosa J, Holley K. Significance of proteinuria on the outcome of renal function in patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Mayo Clin. Proc.* 1983; 58:568-577
8. Schweda F, Liebl R. Tacrolimus treatment for steroid and cyclosporine-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 1997; 12: 2433-2435
9. Brenner B, Lawiere E. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int.* 1996; 49:1774-1777
10. Meyrier A. Treatment of idiopathic nephrosis by immunophilin modulation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18(supp 6) 79-86
11. Duncan N, Dhygude A. Treatment of focal and segmental glomerulosclerosis in adults with Tacrolimus monotherapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 3062-3067
12. Schweda R Tacrolimus treatment for steroid and cyclosporine-resistant minimal-change nephrotic
13. Syndrome. *Nephrol.Dial.Transplant* 1997; 12:2433-2435.
14. Singh A. Dual blockade of renin-angiotensin system in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol. Dial. Transplant* 2006; 21:830-831.

---

Recibido en forma original: 15 de mayo de 2008

En su forma corregida: 20 de mayo de 2008

Aceptación final: 1° de junio de 2008

Dr. Miguel Liern

Servicio de Nefrología

Hospital Gral. de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez

Gallo 1330

(C1425EFD) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel: (15) 4146-1822

Email: Jliern@yahoo.com