



CICLOFOSFAMIDA: ¿debería seguir usándose en el síndrome nefrótico corticorresistente inicial?

Dra Ana Paula Spizzirri

Servicio de Nefrología, Hospital de Niños Superiora Sor María Ludovica

6to Congreso Argentino de Nefrología Pediátrica

Sociedad Argentina de Pediatría

Mayo de 2015

Síndrome nefrótico corticorresistente inicial (SNCRI)

Alrededor del 10% de los niños con SN primario son resistentes al tratamiento con corticoides y requieren terapias alternativas.

*Consenso de tratamiento del
síndrome nefrótico en la infancia-
Comité de Nefrología-
Sociedad Argentina de Pediatría-
2014.*

Arch Argent Pediatr 2014; 112(3):277-284.

DEFINICION DE CORTICORRESISTENCIA

- *Falta de remisión de la proteinuria luego de un tratamiento con:*

OPCION A): Prednisona 2 mg/kg/d ó 60 mg/m²/d (máx 60 mg) en días continuos durante 4-6 semanas, seguido de prednisona 1,5 mg/kg/d ó 40 mg/m²/d en días alternos por 4-6 semanas.

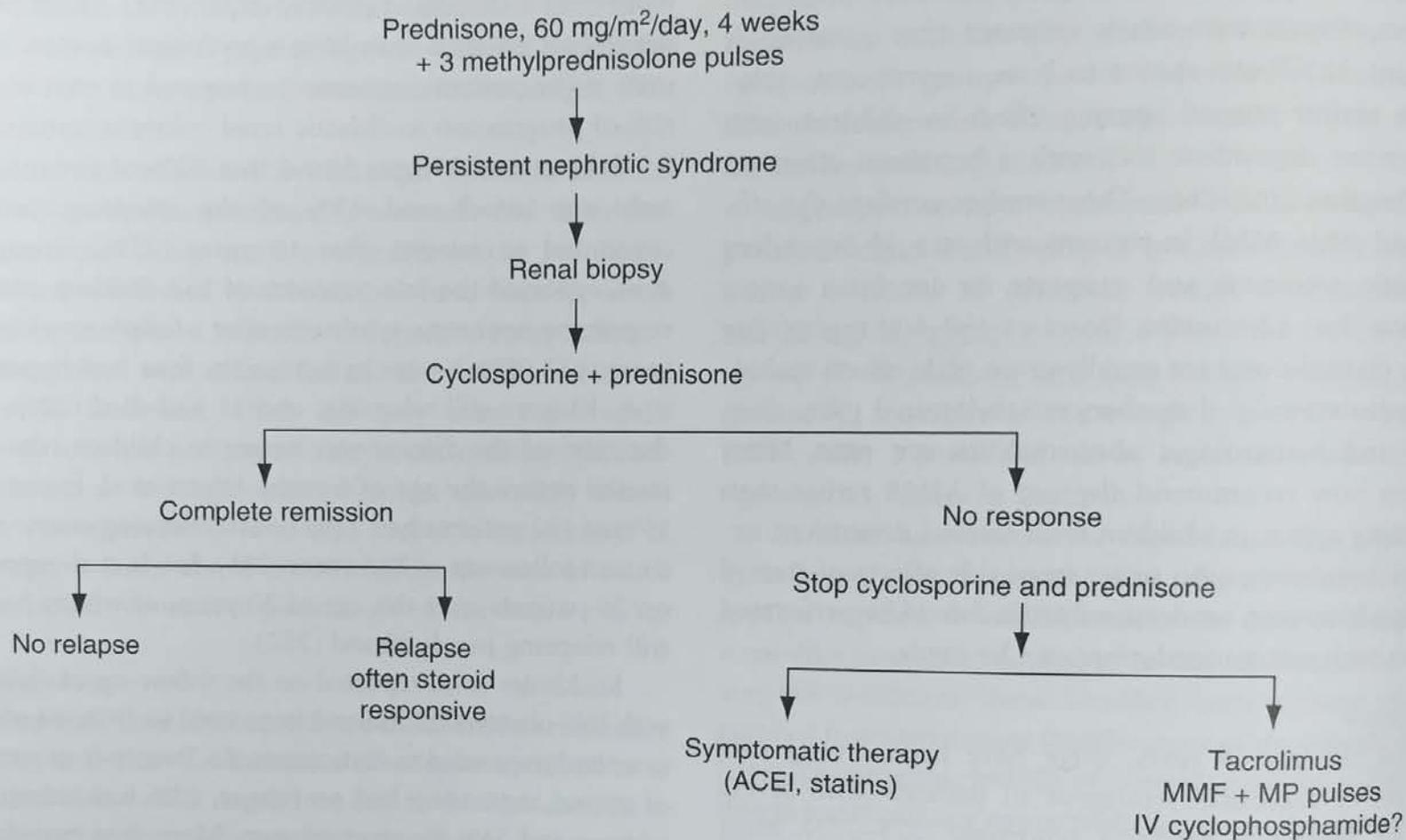
OPCION B): Prednisona 60 mg/m²/d ó 2 mg/kg/d por 4-6 semanas en días continuos más 3 pulsos de metilprednisolona de 10 mg/kg/dosis.

La resistencia a la terapia esteroidea se define como la ausencia de remisión luego de *1 mes de prednisona diaria a 60 mg/m²/día*. Algunos autores *continúan el tratamiento por 1-2 semanas* mientras que otros utilizan *3 pulsos de metilprednisolona (1000 mg/1,73m²) en días alternos*. La persistencia de proteinuria luego de 1 semana define la CR.

*Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Clinical aspects.
Pediatric Nephrology, Sixth Edition. 2009
28 Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Clinical Aspects
Patrick Niaudet – Olivia Boyer.*

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 1981;98(4):561-564.

Figure 28-10



Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Clinical aspects.

Pediatric Nephrology, Sixth Edition. 2009

28 Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Clinical Aspects

Patrick Niaudet – Olivia Boyer.

Chapter 4: Steroid-resistant nephrotic syndrome in children

Kidney International Supplements (2012) **2**, 172–176; doi:10.1038/kisup.2012.17

OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY

kidney
INTERNATIONAL
supplements



KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis

- Se recomienda el uso de un *anticalcineurínico* como *terapia inicial* en niños con SNCR.
- Por un mínimo de 6 meses y suspenderse si presenta remisión parcial o completa.
- Se sugiere continuar 12 meses cuando se alcanza al menos remisión parcial a los 6 meses.

Chapter 4: Steroid-resistant nephrotic syndrome in children

Kidney International Supplements (2012) **2**, 172–176; doi:10.1038/kisup.2012.17

OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY

kidney
INTERNATIONAL
supplements



KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis

- Moderada evidencia sugiere que los *agentes citotóxicos* no deberían usarse en SNCR infantil.
- En la actualidad, su potencial efecto tóxico (incluyendo serias infecciones, riesgo de malignidades tardías, infertilidad, cistitis hemorrágica y alopecia) excede ampliamente cualquier evidencia de beneficio.

EDUCATIONAL REVIEW

New therapies in steroid-sensitive and steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome

Michael van Husen • Markus J. Kemper

- Los agentes alquilantes como la CICLOFOSFAMIDA (CF) han sido utilizados en SN desde 1960.
- Es una droga ampliamente disponible y económica.
- Su utilidad en el SNCR es controvertido.
- Hay escasas publicaciones actuales disponibles.

[Intervention Review]

Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children

Elisabeth M Hodson¹, Doaa Habashy², Jonathan C Craig³

¹a) Centre for Kidney Research, The Children's Hospital at Westmead, b) School of Public Health, The University of Sydney, Westmead, Australia. ²McMahons Point, Australia. ³(a) Cochrane Renal Group, Centre for Kidney Research, The Children's Hospital at Westmead, (b) School of Public Health, The University of Sydney, Westmead, Australia

Contact address: Elisabeth M Hodson, a) Centre for Kidney Research, The Children's Hospital at Westmead, b) School of Public Health, The University of Sydney, Locked Bag 4001, Westmead, NSW, 2145, Australia. Elisah@chw.edu.au.

Editorial group: Cochrane Renal Group.

Publication status and date: Edited (no change to conclusions), published in Issue 4, 2010.

Review content assessed as up-to-date: 9 January 2006.

Citation: Hodson EM, Habashy D, Craig JC. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD003594. DOI: 10.1002/14651858.CD003594.pub3.

Copyright © 2010 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

- No hubo diferencias en el número de pacientes que alcanzaron remisión completa entre *ciclofosfamida* oral con prednisona y prednisona sola.
- La ciclosporina comparada con placebo o no tratamiento significativamente aumentó el número de pacientes que alcanzaron remisión completa.

EDITORIAL COMMENTARY

Therapies for steroid-resistant nephrotic syndrome

Elisabeth M. Hodson • Jonathan C. Craig

- 10-20% de los SNP se comportarán como CR.
- 27% de los niños tratados con *ciclofosfamida* alcanzaron remisión pero este número fue similar a los tratados con prednisona sola.
- La ciclosporina más que la CF debería utilizarse como droga de primera línea en SNCR.

ORIGINAL ARTICLE

Steroid-resistant nephrotic syndrome: long-term evolution after sequential therapy

**Antonia Peña • Juan Bravo • Marta Melgosa •
Carlota Fernandez • Carmen Meseguer •
Laura Espinosa • Angel Alonso • M. Luz Picazo •
Mercedes Navarro**

- Análisis retrospectivo de 30 SNCR. 16 CRI.
- 24/30 pacientes recibieron CF. 12 alcanzaron remisión.
- La mayoría de los pacientes tratados con terapia secuencial consistente en metilprednisolona y CF mostraron remisión y preservaron función renal , pero 20% desarrolló corticodependencia.
- SNCRI fue factor de mal pronóstico para responder al tratamiento.

Consenso de tratamiento del síndrome nefrótico en la infancia

Consensus on treatment of nephrotic syndrome in childhood

*Comité de Nefrología, Sociedad Argentina de Pediatría**

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2014.277>

- La CF constituye la *primera opción* de tratamiento del SNCR.
- Dosis: 2 mg/k/d no más de 90 días (dosis máxima acumulativa 180 mg/kg) + prednisona 1,5 mg/k ó 40 mg/m², con descenso lento y progresivo.

SINDROME NEFROTICO CORTICORRESISTENTE INICIAL

- Casuística del Servicio de Nefrología del Hospital de Niños Superiora “Sor María Ludovica” de La Plata.
- Análisis retrospectivo.
- Años 1971-2013 (43 años).
- **72 casos** de SN primario, corticorresistente inicial, que recibieron **CF como primer tratamiento** luego de los glucocorticoides. Dosis: 2 mg/kg/día, vía oral.

Variables analizadas:

- Edad a la presentación.
- Resultado de la Biopsia Renal (BR).
- Respuesta a la CF y duración del tratamiento.
- Uso de pulsos de metilprednisolona previo a la CF.
- Remisión por más de 6 meses.
- Función renal al final del seguimiento.
- Tiempo promedio de seguimiento.

- Edad promedio: 4 a 11 m (r: 8m-13 a 2m)
- Biopsias Renales: **72** pacientes.

| BIOPSIA RENAL | N° |
|---|-----------|
| Cambios mínimos (CM) | 30 |
| Hialinosis focal y segmentaria (HFS) | 26 |
| Glomerulonefritis proliferativa mesangial (GNPM) | 12 |
| Sin material (S/M) | 4 |

Variables analizadas:

- Edad a la presentación.
- Resultado de la Biopsia Renal (BR).
- Respuesta a la CF y duración del tratamiento.
- Uso de pulsos de metilprednisolona previo a la CF.
- Remisión por más de 6 meses.
- Función renal al final del seguimiento.
- Tiempo promedio de seguimiento.

Respuesta a la CF

- 45/72 pacientes (62,5%)

- RESPUESTA A LA CF: análisis según BR

| CM | HFS | GNPM | SIN MATERIAL |
|----------------|------------------|---------------|--------------|
| 25/30 (83%) | 10/26 (38,5%) | 7/12 (58%) | 3/4 |

- Tiempo promedio de uso de CF:
115 días/paciente (rango: 42-360)
230 mg/kg dosis acumulativa

| CM | HFS | GNPM |
|--|--|--|
| 110 días/paciente (r: 42-200) | 122 días/paciente (r: 60-360) | 115 días/paciente (r: 90-240) |

Relación entre dosis de CF y respuesta

| | 90 días o menos | Más de 90 días | Total |
|----------------|-----------------|----------------|-------|
| Respuesta a CF | 21 | 24 | 45 |
| NO respuesta | 7 | 20 | 27 |
| Total | 28 | 44 | 72 |

p: 0,13

Variables analizadas:

- Edad a la presentación.
- Resultado de la Biopsia Renal (BR).
- Respuesta a la CF y duración del tratamiento.
- Uso de pulsos de metilprednisolona previo a la CF.
- Remisión por más de 6 meses.
- Función renal al final del seguimiento.
- Tiempo promedio de seguimiento.

- **Uso de pulsos de metilprednisolona**

Total: 100 pulsos en 24/72 pacientes (33,3%)

| | N° pacientes | N° pulsos |
|--------------|---------------------|------------------|
| CM | 9 | 30 |
| HFS | 8 | 46 |
| GNPM | 4 | 15 |
| S/M | 3 | 9 |
| TOTAL | 24 | 100 |

Relación entre uso de pulsos de metilprednisolona (MP) y respuesta a la CF

| | Pulsos MP | NO pulsos MP | TOTAL |
|----------------|-----------|--------------|-------|
| RESPUESTA a CF | 15 | 30 | 45 |
| NO RESPUESTA | 9 | 18 | 27 |
| TOTAL | 24 | 48 | 72 |

p: 1.00

Variables analizadas:

- Edad a la presentación.
- Resultado de la Biopsia Renal (BR).
- Respuesta a la CF y duración del tratamiento.
- Uso de pulsos de metilprednisolona previo a la CF.
- Remisión por más de 6 meses.
- Función renal al final del seguimiento.
- Tiempo promedio de seguimiento.

Remisión por más de 6 meses

- **33/45 pacientes (73,3 %)**

| BR | Remisión >6m | % |
|--------------|------------------------|---------------|
| CM | 17/25 | 68 % |
| HFS | 6/10 | 60 % |
| GNPM | 7/7 | 100 % |
| S/M | 3/3 | 100 % |
| TOTAL | 33/45 | 73,3 % |

Variables analizadas:

- Edad a la presentación.
- Resultado de la Biopsia Renal (BR).
- Respuesta a la CF y duración del tratamiento.
- Uso de pulsos de metilprednisolona previo a la CF.
- Remisión por más de 6 meses.
- Función renal al final del seguimiento.
- Tiempo promedio de seguimiento.

Función renal al final del seguimiento

| | IRC | No IRC | TOTAL |
|-----------------------|-----------|-----------|-----------|
| RESPUESTA a CF | 2 | 41 | 43 |
| NO RESPUESTA | 16 | 11 | 27 |
| TOTAL | 18 | 52 | 70 |

p: 0,0001

16/18 (88,8 %) pacientes que *evolucionaron a IRC NO* respondieron a CF.

Función renal al final del seguimiento

- IRC: **18/70** pacientes (25,7%)
(2 pacientes CM con respuesta a CF perdidos de seguimiento)
 - *1 CM con respuesta a la CF pero que no presentó remisión > a 6 meses*
 - *13 HFS , 12 SIN respuesta a CF*
 - *4 GNPM, todas SIN respuesta a CF.*

Variables analizadas:

- Edad a la presentación.
- Resultado de la Biopsia Renal (BR).
- Respuesta a la CF y duración del tratamiento.
- Uso de pulsos de metilprednisolona previo a la CF.
- Remisión por más de 6 meses.
- Función renal al final del seguimiento.
- Tiempo promedio de seguimiento.

Tiempo promedio de seguimiento

| CM | HFS | GNPM | TOTAL |
|---|---|---|---|
| 5 a 9 m (r: 9 m – 18 a 2 m) | 4 a 3 m (r: 9m- 12 a 7 m) | 7 a 4m (r: 7m – 19 a 3 m) | 5 a 9 m (r: 7 m – 19 a 3 m) |

Comparación según BR

| | CM | HFS | GNPM | TOTAL |
|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------|
| Edad promedio | 3 a 3 m | 6 a 5 m | 5 a 2 m | 4 a 11m |
| Respuesta CF | 25/30 | 10/26 | 7/12 | 45/72 |
| Tiempo promedio | 110 d/pte (r: 42-200) | 124 d/pte (r: 45-360) | 129 d/pte (r: 84-220) | 115 d/pte |
| Pulsos MP | 9/30 | 8/26 | 4/12 | 24/72 |
| Evolución a IRC | 1/28 | 13/26 | 4/12 | 18/70 |
| Promedio de seguimiento | 5 a 9 m | 4 a 3 m | 7 a 4m | 5 a 9 m |
| Remisión > 6 meses | 17/25 | 6/10 | 7/7 | 73% |

4° Congreso Argentino de Nefrología Pediátrica

2° Jornadas de Enfermería y Técnicos en Nefrología Pediátrica

Ciudad de Buenos Aires, 13 al 16 de mayo de 2009

51

HISTORIA NATURAL DE 54 PACIENTES CON GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA CON RESISTENCIA INICIAL A LOS ESTEROIDES

Caletti M.¹; Gómez A.²

HOSPITALGARRAHAN^{1 2}

*<mgcaletti@intramed.net.ar>

INTRODUCCIÓN

El SN con histología de Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) es corticorresistente en un 70% de los casos y su tratamiento es motivo de controversia por los efectos adversos de la medicación en práctica. La resistencia del

54 que se estudiaron (57.4% varones) la edad al inicio del SN con mediana de 3 años (DS 3.92 r 1.2 - 14.8). El tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y la biopsia con media de 2.99 años (ES 0.52). La media de seguimiento 7.57 años (r 1.2 - 18.8). 31 pacientes seguidos 5 o más años. La mediana de edad en el último control 16.56 años (DS 4.38 r 7.4 - 27.3). La proteinuria inicial con media 6.11 g/día DT 0.56 en 50 pacientes. Del total 10 (19%)

54 pacientes con HFS (1988-2007). 49 recibieron CF. Sensibles a CF 34,5%- parcialmente sensibles 28,5%- sin respuesta 36,7%. CF: 170 mg/kg (32-320). Evolución: 1 óbito, 14 IRC.

Respuesta a CF en pacientes IRC: 8 resistentes, 2 parcialmente sensibles, 4 no recibieron CF.

datos de evolución, curso clínico, datos de laboratorio, tratamientos y su respuesta, tiempo de evolución y función renal al final del seguimiento.

RESULTADOS

De las 253 biopsias renales con diagnóstico de SN en 99 la histología fue GEFS con CR en 64. Diez pacientes fueron excluidos por tener un seguimiento menor de un año. De los

CF en los pacientes con IRC: 8 resistentes, 2 parcialmente sensibles y 4 no recibieron.

CONCLUSIONES

Si bien la respuesta a CF es similar a la de otras publicaciones, la prolongación del tiempo de evolución a la cronicidad cuando se asocia con enalapril justifica plenamente su indicación como droga de segunda línea.

CONCLUSIONES

- El 62,5% de los pacientes con diagnóstico de SNP que se comportaron como CRI presentaron buena respuesta a la CF.
- El síndrome nefrótico a CM en primer lugar, seguido por la GNPM, son las dos variantes histológicas con mejor respuesta a la CF.
- La falta de respuesta a la CF se asoció con evolución a IRC en la mayoría de los pacientes.

CONCLUSIONES

- Más de la mitad de los pacientes presentaron remisión por más de 6 meses luego del tratamiento con CF.
- Los pulsos de metilprednisolona previamente al curso de CF no se correlacionaron con mayor respuesta a esta última.
- La CF se considera una droga útil como tratamiento de primera línea en el SNP CRI.

ANALISIS HISTORICO

- Se analizaron en forma separada:

1er grupo: asistidos entre 1971 y 1992 (n: 45)

2do grupo: asistidos entre 1993 y 2013 (n:27)

ANALISIS HISTORICO

| | RESPUESTA A CF | 1971-1992 | 1993-2013 |
|-------|-------------------|------------------|------------------|
| CM | 25/30 | 16/17 | 9/13 |
| HFS | 10/26 | 6/19 | 4/7 |
| GNPM | 7/12 | 6/9 | 1/3 |
| TOTAL | 42/68 (*) | 28/45 (62,2%) | 14/23 (60,8%) |

() Se excluyeron los 4 pacientes sin material de BR*

ANALISIS HISTORICO: CAMBIOS MINIMOS

| CAMBIOS MINIMOS | 1971- 1992 | 1993-2013 |
|--|---|--|
| RESPUESTA 25/30 | 16/17 | 9/13 |
| USO PULSOS MP | 1/17 (6) | 8/13 (24 pulsos en 8 pacientes- 3 pulsos/pte) |
| PROMEDIO DIAS CF: 110 días/paciente | 104 días/paciente (rango: 42-200) | 118 días/paciente (rango: 89-120) |

Servicio de Nefrología- Hospital de Niños Superiora Sor María Ludovica- La Plata

ANALISIS HISTORICO: HIALINOSIS FOCAL Y SEGMENTARIA

| HIALINOSIS FOCAL Y SEGMENTARIA | 1971-1992 | 1993-2013 |
|---|--|--|
| RESPUESTA | 6/19 | 4/7 |
| USO PULSOS MP | 4/19 (25 pulsos en 4 ptes) | 4/7 (15 pulsos) |
| PROMEDIO DIAS CF: 122 días/paciente (rango: 60-360) | 136 días/paciente (rango: 45-360) | 109 días/paciente (rango: 75-207) |

ANALISIS HISTORICO: GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVA MESANGIAL

| GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVA MESANGIAL | 1971-1992 | 1993-2013 |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|
| RESPUESTA | 6/9 | 1/3 |
| USO PULSOS MP | 3/3 | 3/3 (9) |
| PROMEDIO DIAS CF: 115 días/paciente (rango 90-240) | 143 días/paciente (rango: 90-220) | 88 días/paciente (rango: 91-240) |

CAMBIOS MINIMOS: 30 pacientes.

- **Edad promedio:** 3 años 3 meses
(rango 16 meses- 10 años 5 meses)
- **Tiempo promedio de CF:** 110 días/paciente
(rango: 42- 200 días)
- **Uso de pulsos de metilprednisolona:** 9/30
N° total de pulsos: 30.
8 pacientes recibieron 3 pulsos
1 paciente recibió 6 pulsos

CAMBIOS MINIMOS: 30 pacientes.

- **Función renal:**

26 pacientes función renal normal

2 pacientes IRC

2 pacientes perdidos de seguimiento

- **Promedio de seguimiento:** en 28/30 pacientes

5 años 9 meses (rango: 9m-18 años 2 meses)

- **Remisión > 6 meses: 17/28**

HIALINOSIS FOCAL Y SEGMENTARIA: 26 pacientes.

- **Edad promedio:** 6 años 5 meses (rango: 2 años 2 meses- 13 años 2 meses)
- **Tiempo promedio de CF:** 124 días/paciente (rango: 45- 360 días)
- **Uso de pulsos de metilprednisolona:** 8/26
N° total de pulsos: 46 pulsos en 8 pacientes.

HIALINOSIS FOCAL Y SEGMENTARIA: 26 pacientes.

- 8 pacientes recibieron pulsos de metilprednisolona.

3 pacientes recibieron 3 pulsos

1 pacientes recibió 12 pulsos

2 pacientes recibieron 6 pulsos

1 paciente recibió 5 pulsos

1 paciente recibió 8 pulsos

HIALINOSIS FOCAL Y SEGMENTARIA: 26 pacientes.

Función renal:

13 pacientes función renal normal

13 pacientes IRC

Promedio de seguimiento: 4 años 3 meses

(rango: 9m-12 años 7 meses)

- **Remisión >6 meses: 6/26**

GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVA MESANGIAL: 12 pacientes.

- **Edad promedio:** 5 años 2 meses (rango: 8 meses- 12 años 5 meses)
- **Tiempo promedio de CF:** 129 días (rango: 84-220 días)
- **Pacientes que recibieron pulsos:** 4/12
N° pulsos: 15 pulsos en 4 pacientes.

GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVA MESANGIAL: 12 pacientes.

- **Función renal:** Normal en 8 pacientes
IRC en 4 pacientes
- **Promedio de seguimiento:** 7 años 4m (rango:
12m- 19 años 3meses)
- **Remisión > 6 meses:** 8/12.

OTROS:

- 4 pacientes con material insuficiente de BR.
- 3/4 pacientes respondieron a CF.
- 3/4 recibieron pulsos de metilprednisolona (9 pulsos, 3 pulsos/paciente)
- Dosis de CF: 137 días/paciente.
- Todos los pacientes tuvieron función renal normal.

PRIMERA OPCION DE TRATAMIENTO:

- **CICLOFOSFAMIDA (CF):**

2 mg/k/día (no más de 90 días, dosis máxima acumulativa 180 mg/k) y prednisona en días alternos 1,5 mg/k/d ó 40 mg/m²/d, con descenso lento y progresivo de la prednisona.

EDUCATIONAL REVIEW

Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children: new guidelines from KDIGO

Rebecca M. Lombel • Elisabeth M. Hodson • Debbie S. Gipson

- Se recomienda el uso de un *anticalcineurínico* como *terapia inicial* en niños con SNCR. **ESTA NO VA**
- Debe continuarse por un mínimo de 6 meses y suspenderse si aparece remisión parcial o completa.
- Se sugiere continuar 12 meses cuando se alcanza al menos remisión parcial a los 6 meses.

EDUCATIONAL REVIEW

Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children: new guidelines from KDIGO

Rebecca M. Lombel • Elisabeth M. Hodson • Debbie S. Gipson

- En la actualidad, el potencial efecto tóxico de los *agentes alquilantes* (incluyendo serias infecciones, riesgo de malignidades tardías, infertilidad, cistitis hemorrágica y alopecia) excede ampliamente cualquier evidencia de beneficio. **ESTA NO VA**

INCIDENCIA DE IRC: esta puede no ir

18/70 pacientes

16 pacientes IRC NO respondieron a CF

2 pacientes IRC tuvieron respuesta a CF

- 16/18 (88,8 %) pacientes que *evolucionaron a IRC NO respondieron a CF.*

- **Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with nephrotic syndrome. Report of the International study of Kidney Disease in Children.**

Lancet. 1974 Aug 24;2(7878):423-7.