



El paciente corticodependiente: un desafío

Dra. Claudia Exeni

- proteinuria masiva ≥ 50 mg/kg/día
- hipoalbuminemia $< 2,5$ mg/dl
- edema

Etiología

SN Primario

90 %

-2 y 12 años

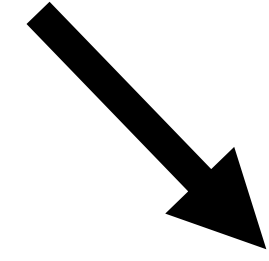
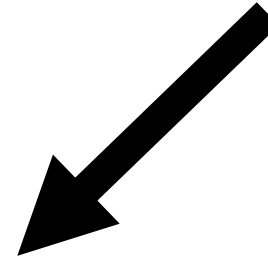
-es dos veces más frecuente en sexo masculino

-incidencia es de 1,7 a 1,9 casos nuevos por cada 100 000 niños menores de 14 años

SN Secundario

10 %

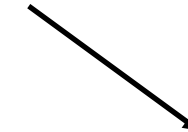
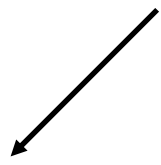
SN Primario



90% SN corticosensible

10% SN
corticorresistente

90 % recaes



35%-50%

Recaidores frecuentes
Corticodependendientes

50%

Recaidor
infrecuente

Recaída	reactiva en orina con 2 o más cruces durante 3 días consecutivos o reaparición de edema, sin proceso infeccioso concomitante.
Recaidor infrecuente	Una recaída dentro de los 6 meses de respuesta inicial o de 1 a 3 recaídas en 12 meses
Recaidor frecuente	Más de 2 recaídas en 6 meses o más de 3 en 1 año
Corticodependencia	2 recaídas consecutivas durante el tratamiento con corticoides o dentro de las 2 semanas siguientes a la suspensión de los mismos
Corticorresistencia	Proteinuria persistente durante 4 o más semanas de

como Recaidor Frecuente o Corticodependiente

- **menor tiempo entre remisión inicial y 1er recaída**
- **Sexo masculino**
- número de recaídas en los primeros 6 meses
- menor edad al debut
- mayor tiempo en lograr la primera remisión
- hematuria

Pediatr Nephrol

DOI 10.1007/s00467-013-2736-9

ORIGINAL ARTICLE

Predictors of remission and relapse in idiopathic nephrotic syndrome: a prospective cohort study

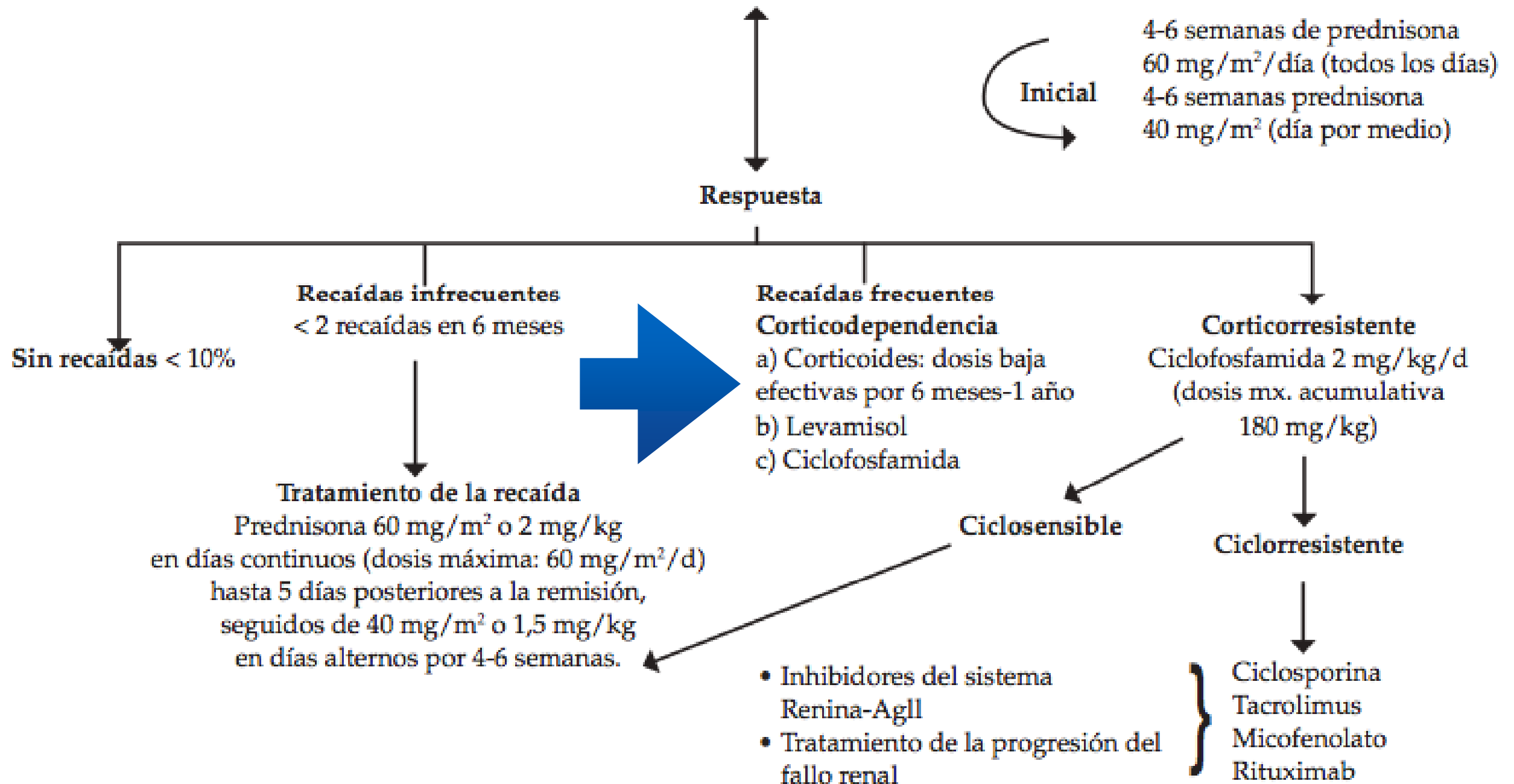
Premala Sureshkumar · Elisabeth M. Hodson · Narelle S. Willis ·

Federica Barzi · Jonathan C. Craig

equilibrar la balanza entre el
riesgo inherente de la enfermedad
y el beneficio de la terapias , sin
desconocer sus efectos adversos



**Tratamiento del SNP
Comité de Nefrología
2008-2011**



1963 ciclofosfamida - 1966 clorambucil
 Long-term assessment of cyclophosphamide
 therapy for nephrosis in children.
McDonald J, Murphy AV, Arneil GC .Lancet. 1974

tacrolimus
 2003

1827
 se describe
 al SN



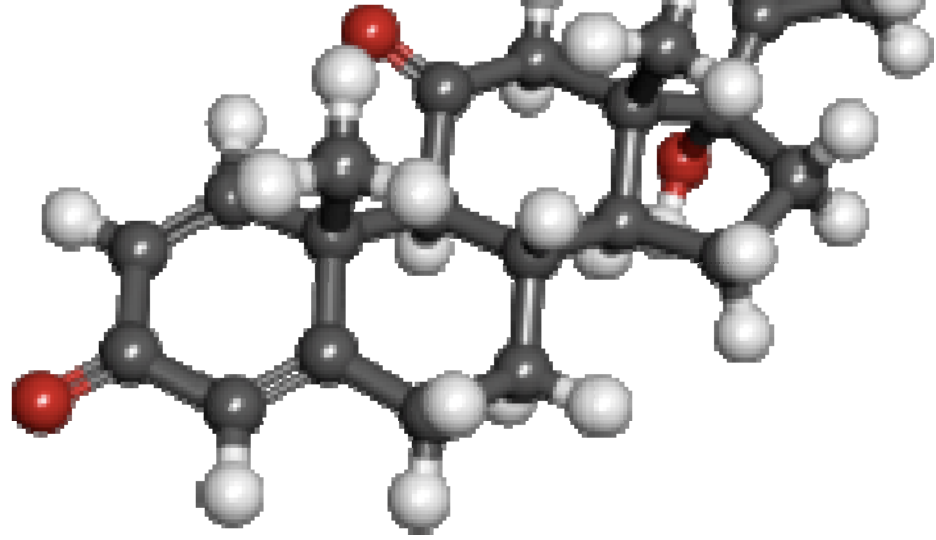
Barbieri DD.
 Early results of prednisone
 therapy
 of nephrotic syndromes
 Minerva Med 1955

levamisol
 1980

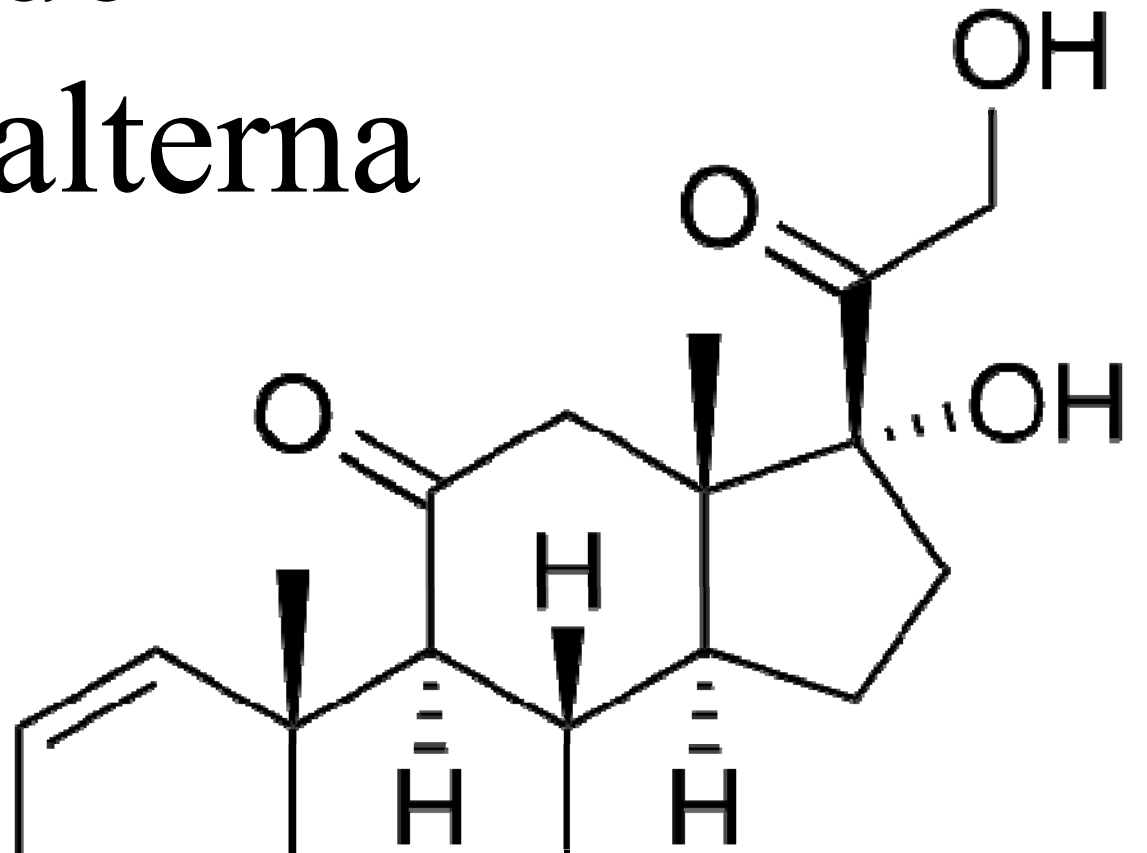
ciclosporina A
 1986

micofenolato
 mofetil
 2000

rituximab2
 004



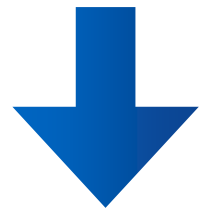
Dosis bajas de
PREDNISONA alterna



Prednisona 60 mg/m² o 2 mg/kg días continuos
hasta 5 días posteriores a la remisión



40 mg/ m² o 1,5 mg/kg en días alternos
por 4 semanas.



25% dosis cada 15 días hasta
la menor dosis por debajo de 0,5mg/kg
días alternos

- Si el paciente recae durante el descenso de la prednisona reiniciar el esquema pero dejar a *una dosis ligeramente superior* a la cual recayó
- Si en días alternos en la que se produce la recaída a dosis $>$ a 0,5 mg/kg, pasar a la menor dosis diaria que lo mantenga negativo

Costo del tratamiento
para un paciente de 25 kg

dosis promedio de 0,5 mg/ kg/día alterno

\$3000 por año



Sme.Cushing

alteraciones oculares

Cara luna llena

detención de crecimiento lineal

Obesidad Central

Fracturas patológicas

intolerancia a la glucosa

trastornos de conducta

Retención agua y sodio

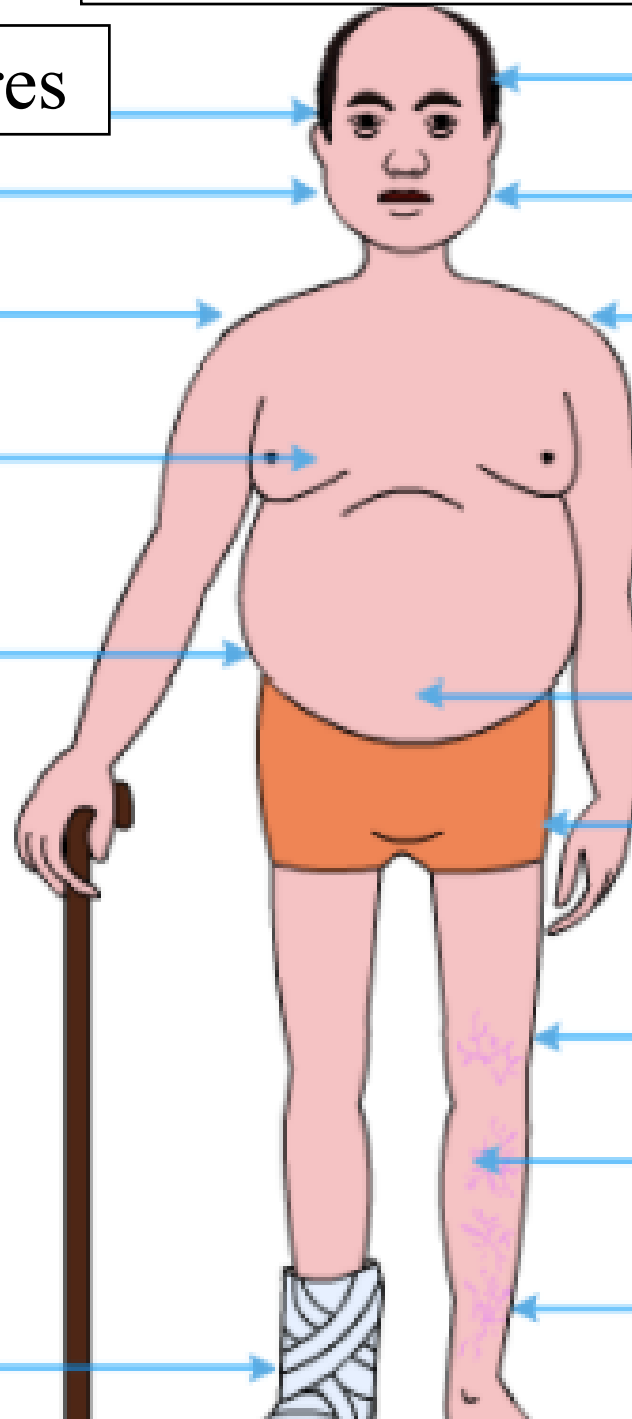
Hipertensión arterial

toxicidad gástrica

Necrosis avascular de la cabeza femoral

Estrías
Adelgazamiento de la piel

Osteoporosis



Se recomienda agentes ahorradores de corticoides
en niños con RF and CD, que desarrollen efectos
adversos relacionados a los corticoides (1B)

1

Se recomienda

Levamisol



Ciclofosfamida



Mofetil Micofenolato

Ciclosporina y Tacrolimus

Objetivo

- disminuir el número de recaídas
- prolongar el período de remisión
- elegir drogas eficaces con menor toxicidad

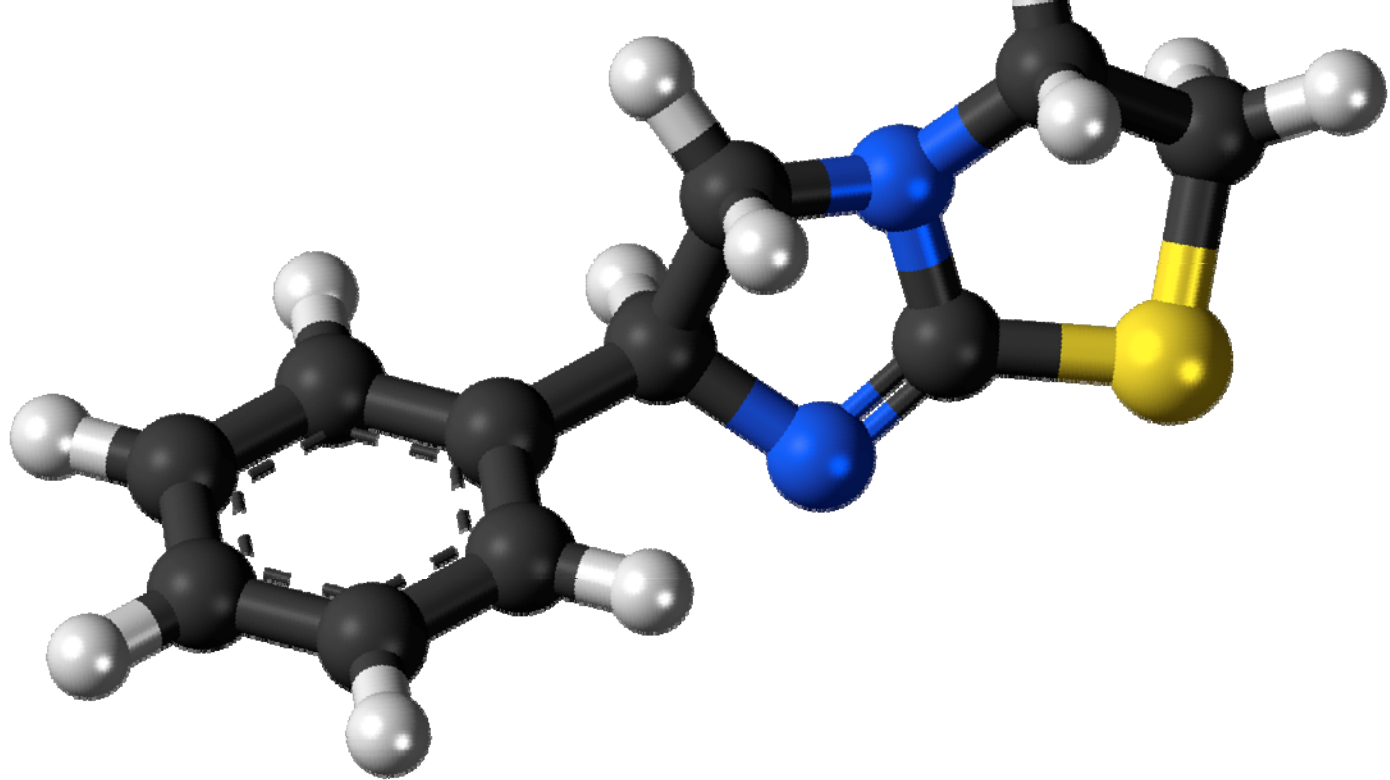
El tratamiento inmunosupresor alternativo

siempre

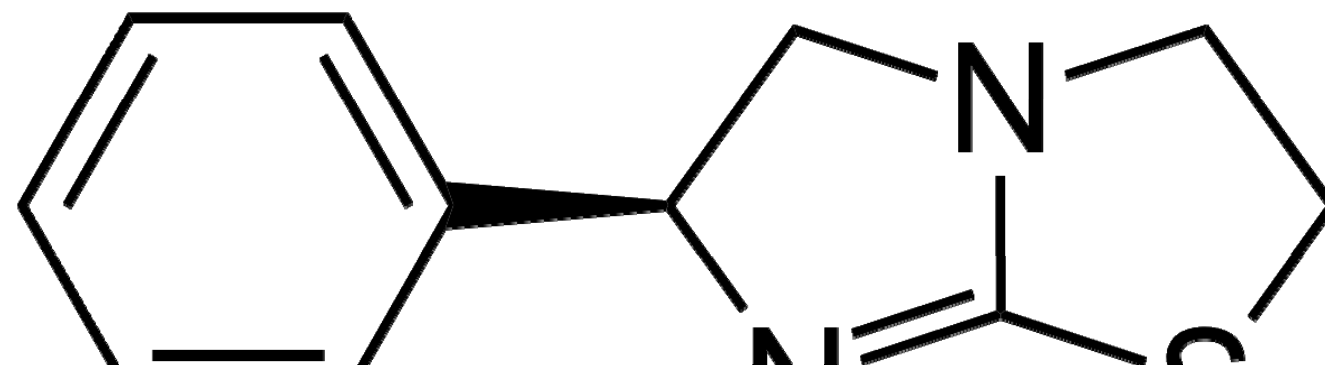


se inicia tras alcanzar la remisión con

prednisona



LEVAMISOL



- Recomendamos indicar levamisol
como agente ahorrador de corticoides
(1B)

Guia KDIGO
Kidney Disease: Improving Global Outcomes
2012

1	Se recomienda	A	Alta
---	---------------	---	------

Treatment of nephrotic syndrome with levamisole

P. Tanphaichitr, M.D.,* D. Tanphaichitr, M.D., J. Sureeratanan, B.Sc.,
and S. Chatasingh, M.Sc., *Bangkok, Thailand*

-agente antihelmíntico

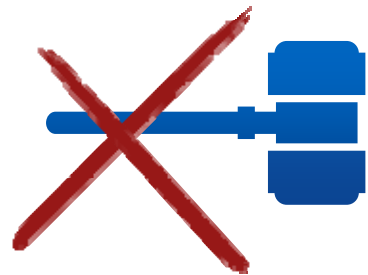
-propiedades inmunomoduladoras : restablece el equilibrio inmune hacia una respuesta mediada por linfocitos Th1 y disminuye la respuesta mediada por linfocitos Th2

Usos (*legales*)



- combinación con quimioterapia en cáncer de colon
melanoma
- enfermedades dermatológicas
- enfermedades autoinmunes
- usos veterinarios

Uso ilegal



- adyuvante de cocaína

Inducir remisión con Prednisona

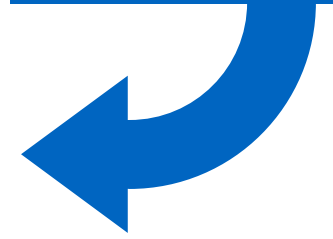


4 semanas 1,5 mg/kg/ día alterno



dosis descendentes de prednisona
hasta *suspender en 3 a 6 meses*

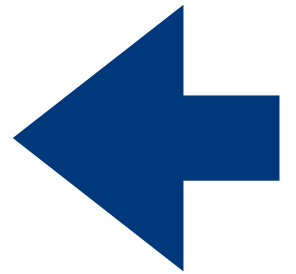
Levamisol



Levamisol

2 mg/kg/día

2,5 mg/kg en días alternos



-CD tendrían una respuesta inferior al levamisol comparado con RF

-reduce el requerimiento de corticoides en un 50%.

-reduce recaídas en un 55%

Efectos adversos

leves ,poco frecuentes y reversibles :

- neutropenia 1 % casos
- *rash* psoriasiforme
- síntomas gastrointestinales
- vasculitis
- toxicidad hepática
- síntomas neurológicos
- Artritis ANCA positiva

- Durante el tratamiento: hemograma
hepatograma



Short- and long-term efficacy of levamisole as adjunctive therapy in childhood nephrotic syndrome

Olivia Boyer · Janelle K. Moulder · Laure Grandin ·
Michael J. G. Somers

3 días x semana
+ 4-8 semanas
prednisona
alterna

Patient	Gender	Age (years)	NS duration (years)	Relapses			Steroid burden (mg/m ² per year)		
				Pre-Lev	During-Lev	Off-Lev	Pre-Lev	During-Lev	Off-Lev
1	F	10.6	8.7	8	4	1	6633	3569	733
2	M	13.5	6.6	7	4	0	7466	4113	729
3	M	10.9	4.9	6	3	0	7732	3040	1219
4	F	4.2	2.8	6	4	8	8301	5271	3637
5	F	11.9	7.4	4	0	4	1660	782	1309
6	M	13.3	10.3	4	0	0	3680	1700	0
7	F	14.9	2.1	9	0	0	3716	939	0
8	M	10.4	6.1	6	0	0	3799	803	0
9	M	10.9	6.9	6	0	1	5500	2799	449
10	M	8.2	4.6	5	0	3	8391	3104	703

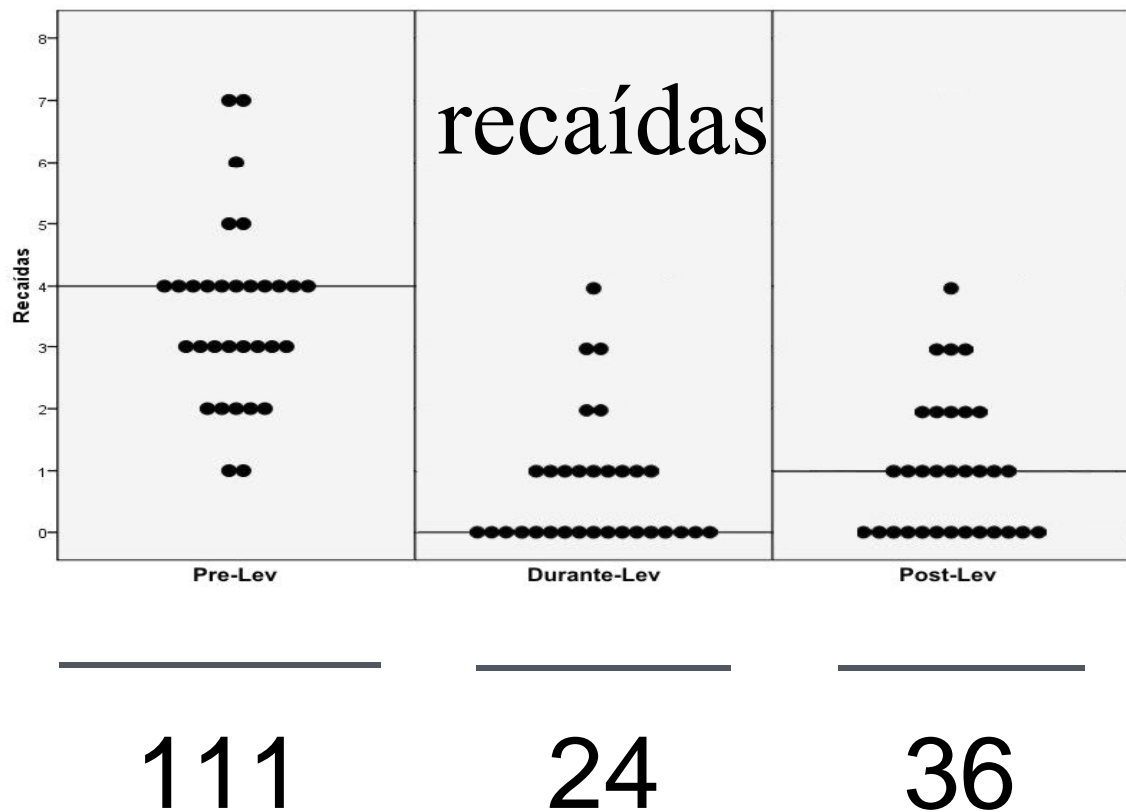
61 15 17

5717,8

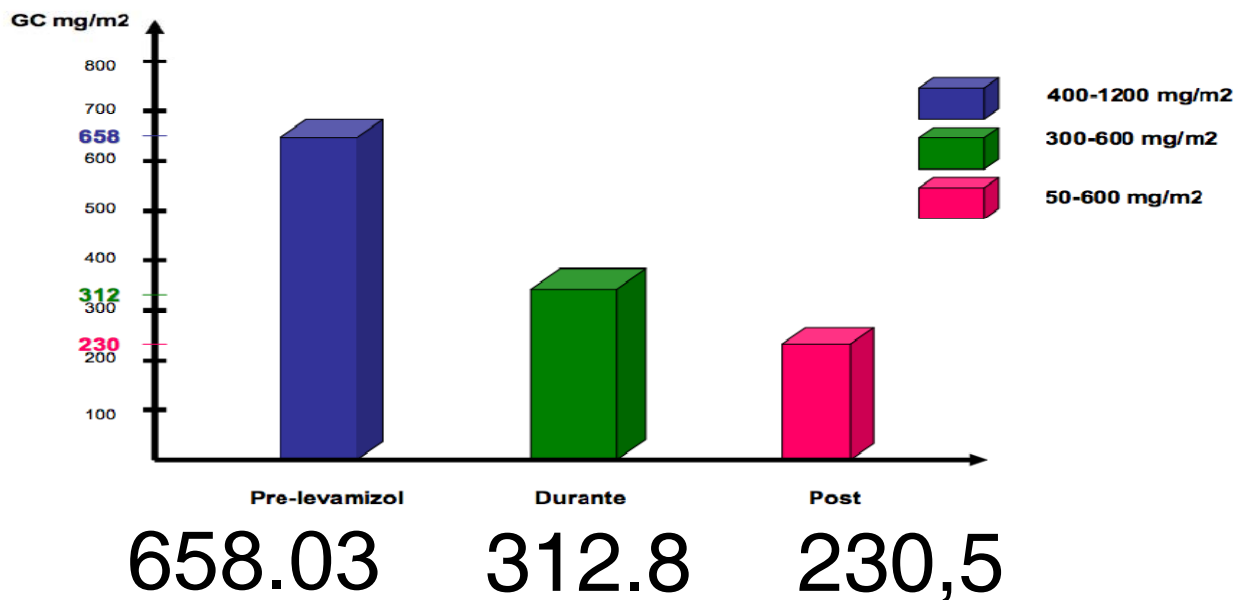


EN EL TRATAMIENTO DEL SINDROME NEFROTICO

Exeni C., Nava V., Alberto N., Trejomovich V., Alvarez K., Exeni R., Laso M.
Servicio de Nefrología, Hospital del Niño de San Justo, Buenos Aires, Argentina.



dosis acumulativa de corticoides



31 pacientes

LEV 2.5 mg/kg/día

+ dosis descendentes de corticoides hasta llegar a 0,25 mg/kg/día, dosis que se mantuvo hasta los 2 meses previos a la suspensión del tratamiento

Efficacy of higher-dose levamisole in maintaining remission in steroid-dependant nephrotic syndrome

Asiri S. Abeyagunawardena¹ · Umeshi Karunadasa¹ · Heshan Jayaweera¹ · Shenal Thalgahagoda¹ · Sampath Tennakoon² · Shamali Abeyagunawardena³

LEV (2.5 mg/kg) diario + prednisona alterna a 0.1–0.6 mg/kg. 1 año

dosis más altas y más frecuentes mejoran los índices de remisión en RF y CD sin que aumenten los efectos adversos

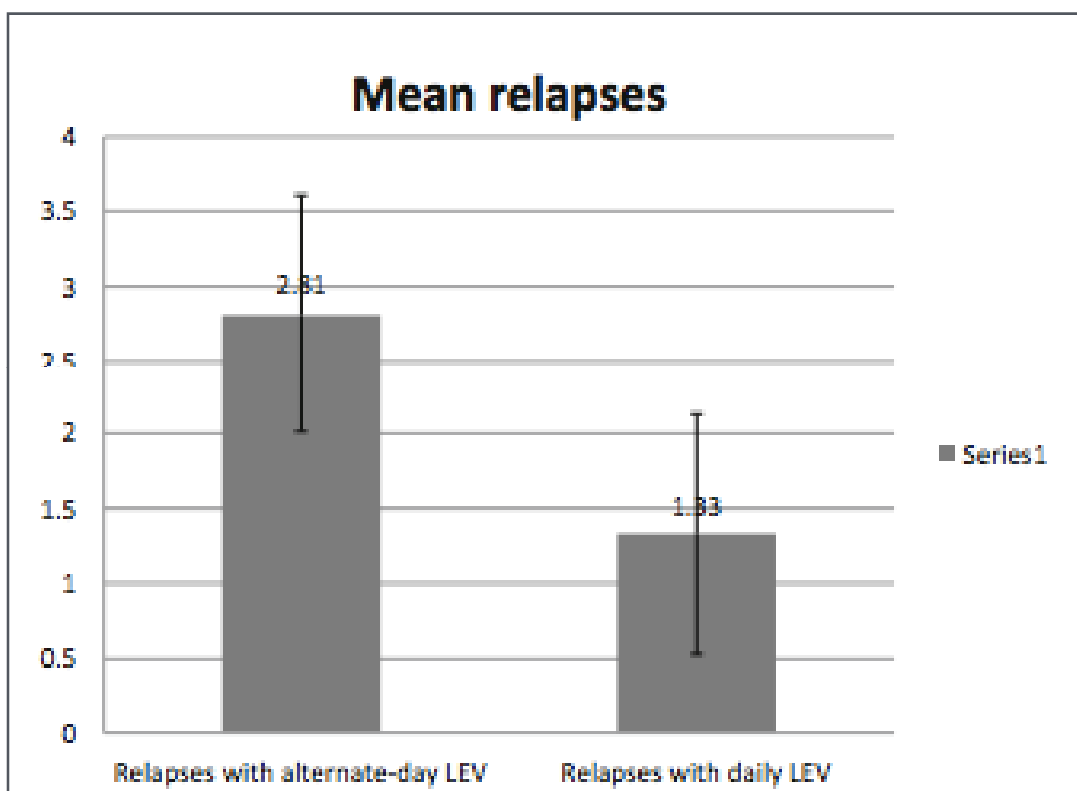


Table 3 Comparison between the number of patients who relapsed with alternate-day and daily LEV

No. relapses	With alternate-day LEV		With daily LEV		<i>P</i> value
	No.	%	No.	%	
0	0	0	12	20.69	0.000
1	0	0	21	36.21	
2	23	39.66	19	32.76	
3	24	41.38	6	10.34	0.000
4	10	17.24	0	0	0.001
5	1	1.72	0	0	0.322

A randomized clinical trial indicates that levamisole increases the time to relapse in children with steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome



October 2017

Mariken P. Gruppen¹, Antonia H. Bouts¹, Marijke C. Jansen-van der Weide², Maruschka P. Merkus³, Aleksandra Zurowska⁴, Michal Maternik⁴, Laura Massella⁵, Francesco Emma⁵, Patrick Niaudet⁶, Elisabeth A.M. Cornelissen⁷, Thierry Schurmans⁸, Ann Raes⁹, Johan van de Walle⁹, Mieke van Dyck¹⁰, Ashima Gulati¹¹, Arvind Bagga¹¹ and Jean-Claude Davin^{1,8}; all members of the Levamisole Study Group

¹Department of Pediatric Nephrology, Emma Children's Hospital/Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; ²Pediatric Clinical Research Office, Children's Hospital/Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; ³Clinical Research Unit, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; ⁴Department of Pediatric and Adolescent Nephrology and Hypertension, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland; ⁵Nephrology and Dialysis Unit, Pediatric Subspecialties Department, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy; ⁶Service de Néphrologie Pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France; ⁷Department of Pediatric Nephrology, Radboud University Medical Centre, Amalia Children's Hospital, Nijmegen, The Netherlands; ⁸Department of Pediatric Nephrology, Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola, Brussels, Belgium; ⁹Department Pediatric Nephrology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium; ¹⁰Department of Pediatrics, University Hospital, Leuven, Belgium; and ¹¹Division of Nephrology, Department of Pediatrics, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India

Levamisole in relapsing steroid-sensitive nephrotic syndrome: where do we stand?



Markus J. Kemper¹ and Thomas J. Neuhaus²

La frecuencia de la dosis y la dosis total puede ser responsable de la diferencia en la eficacia.

El uso temprano de levamisol podría ser preferible para evitar la toxicidad potencial de los agentes alquilantes

Factores genéticos y geográficos tendrían impacto importante en la respuesta al tratamiento

En pacientes CD se justifica el tratamiento con levamisol dado los excelentes resultados de los diferentes reportes. Sin embargo, puede requerirse tratamientos con ciclofosfamida,

DATOS DEL PROFESIONAL

RECETA

DÍA	MES	AÑO

Nombre Paciente: _____ Edad: _____

Dirección: _____

Ciudad: _____ CI: _____

Rp:

*1 gr. de levamisol
en 100 ml
de suspensión*

5 ml = 50 mg

FIRMA MÉDICO

DATOS DEL PROFESIONAL

RECETA

DÍA	MES	AÑO

Nombre Paciente: _____ Edad: _____

Dirección: _____

Ciudad: _____ CI: _____

Rp:

*2 gr de levamisol
en 100 ml
de suspensión*

5 ml = 100 mg

FIRMA MÉDICO

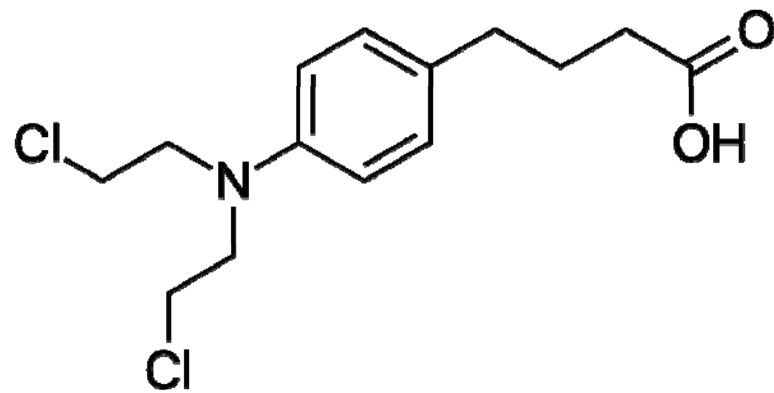
Costo del tratamiento
para un paciente de 25 kg

dosis promedio de 2,5 mg/ kg/día alterno
\$2500 por año

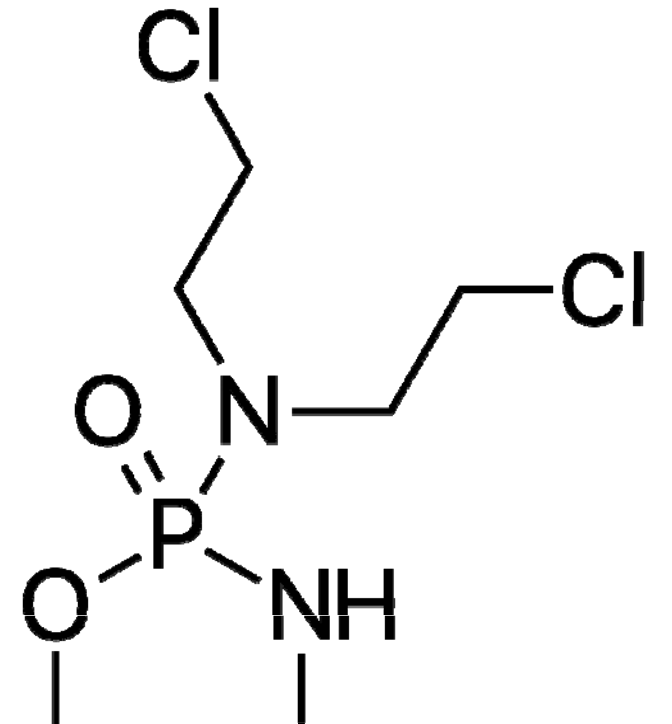


AGENTES ALQUILANTES

CLORANBUCIL



CICLOFOSFAMIDA



Recomendamos agentes alquilantes , ciclofosfamida o clorambucil, como ahorrador de corticoides en

Recaidores Frecuentes (1B)

Corticodependientes (2C)

Sugerimos clorambucil (0.1– 0.2 mg/kg/d) por 8 semanas (dosis máxima acumulativa 11.2 mg/kg) como alternativa a la ciclofosfamida (2C)

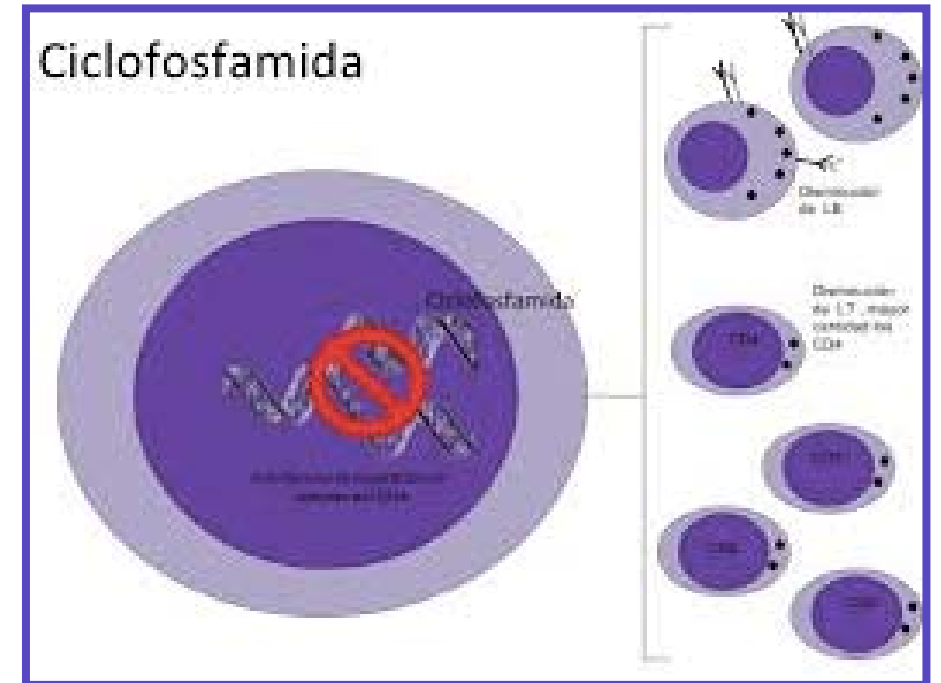
1	Se recomienda	A	Alta

Ciclofosfamida 1963 / Clorambucil 1966

-acción inmunosupresora con acción directa sobre la médula ósea

-actúan en la multiplicación celular impidiendo la replicación del ADN y la transcripción del ARN

-mecanismo de acción en el síndrome nefrótico aún no es claro.



-ciclofosfamida 2 mg/kg/ día (dosis máxima diaria, 100 mg) via oral
8-12 semanas
dosis máxima acumulativa 180 mg/kg

En **corticodependientes** no hubo diferencias significativas 

en la eficacia entre 8 y 12 semanas de ciclofosfamida

-endovenosa 500 mg /m² dosis mensual 6 meses igual resultado
(poca adherencia o no disponibilidad de la droga)

Suspender la prednisona lentamente al iniciar la ciclofosfamida

Guías KDIGO

Sugerimos ciclofosfamida (2 mg/kg/d) por 8–12 semanas (dosis máxima acumulativa 168 mg/kg). (2C)

Sugerimos no administrar segundos ciclos de agentes alquilantes (2D)

- más efectivo en recaidores frecuentes
- reducen un 65% el riesgo de recaídas

ciclofosfamida

- biodisponibilidad por vía oral >75%
- Inicia su acción en 7-21 días
- se une a proteínas 15% y sus metabolitos 60%
- metabolismo hepático Para ser efectiva, la ciclofosfamida debe ser activada en el hígado.
- 85- 90% excreción renal como metabolitos

Efectos adversos

- **leucopenia**
- **aumento riesgo de infección / reactivación infecciones**
- **esterilidad (con dosis acumulada > 200 mg/kg)**
- retraso de crecimiento
- hepatotoxicidad
- alopecia,
- cistitis hemorrágica, infrecuente por vía oral
- pérdida de la audición
- convulsiones

- Controlar perfil hematológico cada 15 días el primer mes y luego mensualmente
- Suspender transitoriamente con leucopenia $< 4.000/\text{mm}^3$
con infección moderada a severa



Costo del tratamiento
para un paciente de 25 kg

\$1868 las 8 semanas



10 % remiten
espontáneamente cada año

Muchísimas Gracias

