

Patrón de respuesta a la ciclofosfamida en el síndrome nefrótico con lesión mínima de acuerdo con su respuesta a los esteroides

Por los Dres.:

SANDALIO DURAN ALVAREZ*, ALEJANDRO VALLE FERNANDEZ**, JUAN MARIO VALDES*** y DALIA CUBEÑAS CHALA***

Durán Alvarez, S. y otros. *Patrón de respuesta a la ciclofosfamida en el síndrome nefrótico con lesión mínima de acuerdo con su respuesta a los esteroides*. Rev Cub Ped 52: 6, 1980.

Se analiza la respuesta a la ciclofosfamida en 32 niños con síndrome nefrótico y lesión mínima, dividiéndolos en tres grupos de acuerdo con su respuesta a los esteroides: "recaedores" frecuentes, corticodependientes y corticorresistentes. Los pacientes "recaedores" frecuentes alejan significativamente las recaídas ($P < 0.005$). Los pacientes corticodependientes y corticorresistentes se benefician también con este tratamiento. En los corticodependientes se alejan las recaídas ($P < 0.1$) y al comparar éstos con los corticorresistentes, éstos últimos reciben beneficios significativamente mayores ($P < 0.005$). Los que más se benefician son los "recaedores" frecuentes, después los corticorresistentes y por último los corticodependientes.

INTRODUCCION

Generalmente se acepta que los esteroides constituyen la droga de elección para iniciar tratamiento en el síndrome nefrótico idiopático. Sin embargo, un gran porcentaje de estos pacientes requieren tratamientos prolongados o múltiples de esteroides por recaídas posteriores.¹

Después de 1963 en que *Coldbeck*² informó los resultados obtenidos con

la ciclofosfamida en estos pacientes, el valor de esta droga ha sido bien demostrado.³⁻⁷

El uso de la ciclofosfamida es problemático si tenemos en cuenta los efectos secundarios de este medicamento.⁸⁻¹⁵ Por tanto, es obligatorio establecer bien los criterios para su utilización y precisar cuáles son los pacientes que más se benefician con este medicamento.

En este estudio retrospectivo de sus resultados hemos dividido los pacientes en tres grupos de acuerdo con su respuesta a los esteroides: 1) "recaedores" frecuentes, 2) corticodependientes y 3) corticorresistentes y analizamos el patrón de respuesta a la ciclofosfamida.

* Profesor auxiliar de pediatría, Jefe del servicio de nefrología, hospital "William Soler".

** Instructor de pediatría, especialista de I grado en pediatría, servicio de Nefrología, hospital "William Soler".

*** Residente de pediatría, hospital "William Soler".

MATERIAL Y METODO

Los pacientes incluidos en este estudio son clasificados como lesión mínima según los criterios del Grupo Cooperativo Internacional para el Estudio de las Enfermedades Renales en el Niño.¹⁶ Todos los pacientes recibieron prednisona antes de administrarse ciclofosfamida y de acuerdo con su respuesta a los esteroides fueron clasificados como:

1. "Recaedores" frecuente: pacientes que respondieron a la prednisona para recaer pasadas dos semanas de suspendido el tratamiento o que presentaban la recaída antes de 6 meses de la anterior. En los pacientes que recibieron prednisona por 6 meses se aplicó el criterio de recaedores frecuentes si recaían antes de 2 meses de suspendido el tratamiento.
2. Corticodependientes: pacientes que respondían a la prednisona y recaían al disminuir la dosis o antes de dos semanas de suspendido el tratamiento.
3. Corticorresistentes: pacientes que después de 4 semanas de tratamiento con prednisona a 60 mg por metro cuadrado de superficie corporal y por día, mantenían el cuadro clínico-humoral del síndrome nefrótico o persistía una proteinuria mayor de 200 mg por metro cuadrado de superficie corporal y por día.

En todos estos pacientes se estudia el tiempo transcurrido desde la suspensión de la ciclofosfamida y las recaídas que han presentado. Se analiza además, en todos los pacientes en que se pudo precisar, las recaídas presentadas por meses de evolución antes de recibir ciclofosfamida en los grupos 1 y 2 y se comparan los resultados en los tres grupos de pacientes.

La dosis de ciclofosfamida administrada osciló entre 1,4 y 3,6 mg por kg y por día y el tiempo de tratamiento entre 27 y 117 días.

Para el análisis estadístico se utilizó el método de Chi al cuadrado.

RESULTADOS

Como podemos ver en el cuadro I, el tiempo entre el comienzo de la enfermedad y la decisión del uso de la ciclofosfamida en los pacientes "recaedores" frecuentes osciló entre 13 y 188 meses. Esta variabilidad en el tiempo para la utilización de ciclofosfamida obedeció a dos causas fundamentalmente: 1) pacientes que llegaron a nuestro centro después de varios años de evolución y 2) pacientes que comenzaron a presentar recaídas frecuentes después de algún tiempo de evolución con recaídas esporádicas. Esto hizo que el número de recaídas anteriores al tratamiento fuera muy variable, oscilando —en los pacientes que esto se pudo precisar— entre 3 y 28 recaídas.

El tiempo de tratamiento osciló entre 45 y 91 días y la dosis por kg y por día entre 1,4 y 3,0 mg.

Analizando las recaídas por meses-pacientes y excluyendo al niño que no se pudo precisar este dato, obtenemos que antes de recibir ciclofosfamida estos pacientes tuvieron una recaída cada 7 meses y después del tratamiento, un promedio de una recaída cada 90 meses, alejándose éstas significativamente ($P < 0,005$).

En el cuadro II mostramos los resultados de los pacientes corticodependientes, donde observamos que el tiempo entre el inicio de la enfermedad y el tratamiento con ciclofosfamida fluctuó entre 7 y 272 meses. El número de recaídas, antes del tratamiento con ciclofosfamida en los pacientes que se pudo precisar, varió de 2 a 14. El tiempo de tratamiento con esta droga osciló entre 45 y 117 días y la dosis por kg y por día entre 2,0 y 3,3 mg; el tiempo de seguimiento después del tratamiento fue de 2 a 75 meses.

Al analizar las recaídas, sacando el promedio por meses-paciente antes del tratamiento y después del mismo, ob-

CUADRO I
 PACIENTES CON LESION MINIMA Y RECAIDAS FRECUENTES

Paciente	Sexo	Edad al comienzo del S.N. (en meses)	Tiempo transcurrido entre el comienzo de la enfermedad y el tratamiento con ciclofosfamida (en meses)	Número de recaídas	Tiempo de tratamiento (en días)	Dosis diaria (mg × kg de peso)	Seguimiento después del tratamiento (en meses)	Recaídas
CGR*	F	12	188	?	90	1,5	53	1
JGP**	M	34	45	3	45	2,6	26	—
EBL**	M	48	49	6	45	2,3	40	2
NRP	F	29	13	4	45	2,5	45	—
JRU**	M	17	13	2	90	3,0	51	1
FSR	M	21	120	20	76	1,4	60	—
YMR**	F	24	33	3	45	2,5	34	—
MCH	F	28	31	6	45	2,7	45	—
LUR	F	18	174	14	45	2,3	44	—
BCG	M	18	136	28	91	2,5	51	1

* Paciente que llega a nuestro centro con antecedente de múltiples recaídas.

** Pacientes que al inicio de la enfermedad demoran en recaer y después presentan recaídas frecuentes.

CUADRO II
PACIENTES CON LESION MINIMA Y CORTICODEPENDIENTES

Paciente	Sexo	Edad al comienzo del S.N. (en meses)	Tiempo transcurrido entre el comienzo de la enfermedad y el tratamiento con ciclofosfamida (en meses)	Número de recaídas (en días)	Tiempo de tratamiento (en días)	Dosis diaria (mg × kg de peso)	Seguimiento después del tratamiento (en meses)	Recaídas
DHW	M	18	272	14	36	2.0	49	1
AGM	M	14	46	10	117	3.0	66	1
DFS	M	26	7	2	78	2.2	3	1
DAP	F	35	10	4	45	2.8	13	2
CBV	M	22	18	6	90	2.0	17	1
JGV	M	59	32	7	45	2.5	51	6
MCR	F	56	12	4	58	2.7	75	7
MPL	F	18	74	?	45	2.8	39	—
LTE	M	31	35	?	45	2.8	19	—
UVA	M	96	17	4	91	2.2	55	2
LMR	M	20	87	7	75	2.5	59	—
DHD	F	36	9	?	56	2.7	31	1
MOC	F	18	29	11	56	3.3	2	—
ACD	M	30	20	?	56	2.4	13	—
IML	M	24	45	?	46	2.5	12	1

CUADRO III
PACIENTES CON LESION MINIMA Y CORTICORRESISTENTES

Paciente	Sexo	Edad al comienzo del S.N. (en meses)	Tiempo de tratamiento (en días)	Dosis diaria (mg × kg de peso)	Seguimiento después del tratamiento (en días)	Recaídas
EMT*	M	19	72	2,5	6	1
IMU	F	14	45	2,0	45	—
MCP	F	20	91	3,0	55	—
MHC	M	19	27	2,2	60	1
GGG	M	30	45	3,6	19	2
OGS	F	42	56	3,0	6	—
YDF	F	15	58	3,3	78	—

* Después del tratamiento con ciclofosfámda tuvo una recaída y falleció por tromboembolismo pulmonar.

tenemos una cada 7,7 meses y una cada 23,7 meses respectivamente, siendo una reducción significativa ($P < 0,1$).

En el cuadro III se muestran los resultados en los corticorresistentes. En estos pacientes no tenemos el número de recaídas antes de administrar la ciclofosfamida, ya que por definición, al no responder a los esteroides se inició el tratamiento inmunodepresor. El tiempo de tratamiento en estos pacientes varió de 27 a 91 días; la dosis por kg y por día de 2,0 a 3,6 mg y el tiempo de seguimiento entre 6 y 78 meses.

Al comparar estos resultados con los mostrados en el cuadro II, vemos que se beneficiaron más los corticorresistentes que los corticodependientes al obtener una reducción de las recaídas altamente significativa ($P < 0,005$).

En todas las recaídas después del tratamiento con ciclofosfamida se logró respuesta a los esteroides.

COMENTARIOS

Aunque se han utilizado otros inmunodepresores para el tratamiento del síndrome nefrótico,^{17,18} en series controladas, el único agente inmunodepresor eficaz ha sido la ciclofosfamida.^{3,4,19,20}

Aproximadamente el 80% de los niños con síndrome nefrótico tienen lesión mínima. Setenta y cinco responden a los esteroides, 35 de ellos con recaídas frecuentes y 5 no responden inicialmente.¹ La ciclofosfamida está indicada en los pacientes que no tienen respuesta adecuada a la prednisona.

Después del informe de *Coldbeck* en 1963,² se ha utilizado esta droga por diferentes autores. *Drummond*²¹ utilizó este tratamiento en pacientes con recaídas frecuentes y corticorresistentes teniendo mejores resultados en los primeros. *Barratt* y *Soothill*³ en un estudio controlado demostraron una reducción significativa de las recaídas en los niños nefróticos sensibles a los esteroides. *Udell* y *colaboradores*²² después de tra-

tar 10 pacientes con esta droga sugieren que la ciclofosfamida debe utilizarse en cualquier adulto con síndrome nefrótico y lesión mínima que no responde a la prednisona en dos meses. *Cameron* y *colaboradores*,⁵ después del tratamiento de 58 niños con ciclofosfamida, refieren un tiempo medio libre de recaídas de 2,8 años y *Barnett*⁵ señala que en un estudio prospectivo controlado la ciclofosfamida con la prednisona asociada fue mucho más efectiva que la prednisona sola en reducir el número y frecuencia de las recaídas en 46 pacientes.

Garin y *colaboradores*²³ después del tratamiento de niños nefróticos con lesión mínima encontraron mejor respuesta en los "recaedores" frecuentes que en los corticodependientes. Estos autores²³ no estudian pacientes corticorresistentes.

En nuestro estudio se destacan significativamente los beneficios que se obtienen con este tratamiento en los niños nefróticos corticosensibles y "recaedores" frecuentes, y aunque en forma menos evidente pero también significativa que los corticorresistentes responden mejor que los corticodependientes.

Este patrón de respuesta a la ciclofosfamida es el que debemos esperar cuando decidimos administrar la droga a un nefrótico con lesión mínima y la evolución con el tratamiento con esteroides puede ser un criterio para saber quiénes se beneficiarían más con el tratamiento inmunodepresor.

CONCLUSIONES

1. Todos los pacientes con síndrome nefrótico y lesión mínima si tienen que recibir tratamiento con ciclofosfamida, pueden beneficiarse con éste.
2. Los pacientes corticosensibles pero "recaedores" frecuentes son los que más se benefician con este tratamiento.

3. Los corticorresistentes responden a la ciclofosfamida y si recaen nuevamente, habitualmente responden a los esteroides.
4. Los corticorresistentes cuando reciben ciclofosfamida alejan más las recaídas que los corticodependientes.
5. La evolución con los esteroides puede ser una guía para la respuesta a la ciclofosfamida.

SUMMARY

Durán Alvarez, S. et al. *Pattern of Response to the Cyclofosfamida in the Nephrotic Syndrome with Minimal Injury in accordance with its Response to the Steroids.* Rev Cub Ped 52: 6, 1980.

The authors analyze the response to the cyclofosfamida in 32 infants with nephrotic syndrome and minimal injury, dividing them in three groups in accordance with its response to the steroids: "frequent-relapse infants", infants depending on corticoid and infants resisting to corticoid. The frequent-relapse infants make farther the relapse ($P < 0.005$). The infants depending on corticoid and those resisting to it also favor with this treatment. In infants depending on corticoid, the relapses also occur in a higher period of time ($P < 0.1$) and when comparing these results with the infants resisting to corticoid, the latter receive significant higher benefits ($P < 0.005$). The patients who receive more benefit are the "frequent-relapse infants", afterwards the infants resisting to corticoid and at last the infants depending on corticoid.

RÉSUMÉ

Durán Alvarez, S. et al. *Patron de réponse à la cyclophosphamide dans le syndrome néphrotique avec lésion minimale suivant la réponse aux stéroïdes.* Rev Cub Ped 52: 6, 1980.

La réponse à la cyclophosphamide est analysée chez 32 enfants porteurs de syndrome néphrotique et lésion minimale; ils ont été groupés suivant leur réponse aux stéroïdes en: enfants avec rechutes fréquentes, enfants corticodependants et enfants corticorésistants. Les patients du premier groupe éloignent significativement les rechutes ($P < 0.005$); les patients du deuxième et du troisième groupe bénéficient aussi de ce traitement. Chez les corticodependants, les rechutes s'éloignent ($P < 0.1$), et lors d'établir la comparaison entre ce groupe et les corticorésistants, on constate que ces derniers bénéficient encore plus ($P < 0.005$). En d'autres termes, ceux qui bénéficient le plus sont les patients du premier groupe, suivis en ordre par les corticorésistants, et finalement par les corticodependants.

РЕЗЮМЕ

Дуран Альварес, С. и др. Модель ответа на циклофосфамид при нефротическом синдроме с минимальным поражением, согласно с его ответом на стероиды. *Rev Cub Ped 52: 6, 1980.*

Проводится анализ ответа на циклофосфамид у 32 детей с нефротическим синдромом и минимальным поражением; при выполнении анализа дети делятся на три группы согласно с ответом на стероиды: "обостряющие", частые, кортиконеависящие, и кортикостойкие. Пациенты с частыми "обостряющими" значительно отдалют обострения ($P < 0,005$). Пациенты кортиконеависящие и кортикостойкие также получают пользу при этом лечении. У кортиконеависящих обострения отдалются ($P < 0,1$) и при сравнении их с кортикостойкими, эти последние получают пользу значительно более высокую ($P < 0,005$). Пациентами, получающими наибольшую пользу являются пациенты с частыми "обострениями", за ними следуют кортикостойкие и затем идут кортиконеависимые.

BIBLIOGRAFIA

1. Spitzer, A. Drug therapy of glomerular disease. *Pediatr Ann* 3: 43, 1974.
2. Coldbeck, J. H. Experience with alkylating agents in the treatment of children with nephrotic syndrome. *Med J Aust* 2: 987, 1963.
3. Barratt, T.M.; J.F. Soothill. Controlled trial of cyclophosphamide in steroid-sensitive relapsing nephrotic syndrome of childhood. *Lancet* 2: 474, 1970.
4. Chiu, J. et al. A controlled prospective study of cyclophosphamide in relapsing, corticosteroid-responsive, minimal lesion nephrotic syndrome. *J Pediat* 82: 607, 1973.
5. Bernet, H. L. A report of the international study of kidney disease in children. *Clin Res* 21: 737, 1973.
6. Cameron, J. S. et al. Long-term stability of remission in nephrotic syndrome after treatment with cyclophosphamide. *Br Med J* 4: 7, 1974.
7. Pennisi, A. J. et al. Cyclophosphamide in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatrics* 57: 948, 1976.
8. Martín, E. W. et al. *Drogas antineoplásicas*, La Habana En: "Farmacología de Remintong", Tomo II, Ed. Revolucionaria, 1972. Pág. 1207.
9. McDonald, J. et al. Long-term assesment of cyclophosphamide therapy for nephrosis in children. *Lancet* 2: 980, 1974.
10. Githens, J. H.; W. Hathway. *Enfermedades neoplásicas*, México En: "Diagnóstico y tratamiento Pediátricos" de Kempe, Silver y O'Brien, "El Manual Moderno", S.A., 1972. Pág. 781.
11. Woeth, P.H.L. Cyclophosphamide and the bladder. *Br Med J* 3: 182, 1972.
12. Penso, J. et al. Testicular function in pre-pubertal and pubertal males patients treated with cyclophosphamide for nephrotic syndrome. *J Pediat* 84: 831, 1974.
13. Patel, A.R. et al. Cyclophosphamide therapy and interstitial pulmonary fibrosis. *Cancer* 38: 1542, 1976.
14. Alvarado, C.S. et al. Late-onset pulmonary fibrosis and chest deformity in two children treated with cyclophosphamide. *J Pediat* 92: 443, 1978.
15. Uldall, R. et al. Cyclophosphamide in human organ transplantation. *Lancet*. 2: 258, 1971.
16. Churg, J. et al. Pathology of the nephrotic syndrome in children. *Lancet* 1: 1299, 1970.
17. Abranowicz, M. et al. Controlled trial of azathioprine in children with nephrotic syndrome. *Lancet* 1: 959, 1970.
18. Grupe, W.E. Chlorambueil in steroid-dependent nephrotic syndrome. *J Pediat* 82: 598, 1973.
19. Spitzer, A. et al. Prospective, Controlled trial of cyclophosphate therapy in children with nephrotic syndrome. *Lancet* 2: 423, 1974.
20. Barrat, T.M. et al. Comparative trial of two weeks and eight weeks cyclophosphamide in steroid sensitive relapsing nephrotic syndrome of childhood. *Arch Dis Child* 48: 286, 1974.
21. Drummond, K. N. Treatment with cyclophosphamide of resistant and relapsing nephrotic in childhood. *Proc. 4th. Int. Cong. Nephrol.* 3: 72, 1969.
22. Uldall, P.R. et al. Cyclophosphamide therapy in adults with minimal-change nephrotic syndrome. *Lancet*: 1: 1250, 1972.
23. Garin, E.H. et al. Pattern of response to Prednisone in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome as a criterion in selection patients for cyclophosphamide therapy. *J Pediat* 92: 304, 1978.

Recibido: abril 30, 1980.

Aprobado: mayo 14, 1980.

Dr. Sandalio Durán Alvarez

Hospital Pediátrico "William Soler"

Avenida de San Francisco 10112, Habana 8.