

Algunos aspectos terapéuticos en las glomerulopatías primarias

Por el Dr.:

CHARLES MAGRANS BUCH2

Magrans Buch, Ch. *Algunos aspectos terapéuticos en las glomerulopatías primarias. Rev Cub Med* 17: 2, 1978.

Se plantea que aunque desde hace años se viene utilizando gran variedad de drogas para el tratamiento de las glomerulopatías primarias evolutivas, por su notable peligrosidad los resultados de su uso todavía son dudosos. Se señala que sólo se exceptúan la prednisona para acortar las crisis en el síndrome nefrótico con cambios mínimos; y la ciclofosfamida para disminuir las recaídas, ya que ambas son de utilidad. Se destaca que el empleo de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios en la glomerulonefritis proliferativa de mal pronóstico, aún está en período de evaluación, aunque ofrece grandes perspectivas. La inmunoterapia se encuentra todavía en fase experimental. Se concluye que determinar las causas y conocer la patogenia nos permitirá poder aplicar tratamiento más racional para estas afecciones que son las que dan lugar a un gran porcentaje de insuficiencias renales terminales, las cuales traen como consecuencia la realización de diálisis y trasplantes renales.

Es evidente que, en las últimas dos décadas, debido al empleo frecuente de la biopsia renal y a los esfuerzos de innumerables investigadores, hemos logrado grandes avances en la comprensión de las enfermedades glomerulares.¹⁻³

Así contamos con clasificaciones cada vez más precisas que nos permiten agrupar los pacientes de acuerdo con entidades bastante homogéneas conociendo mejor la historia natural de cada una de ellas.¹

A pesar de nuestro desconocimiento de los factores etiológicos de una gran parte de estas afecciones, vamos entendiendo mejor los mecanismos inmunológicos que actúan en la mayoría de las glomerulopatías, así como algunos de los mediadores involucrados en el daño glomerular, fundamentalmente en complemento activado y la coagulación local.⁵⁻⁸

Sin embargo, los progresos realizados en el aspecto terapéutico son escasos y sus resultados, en general, dudosos y difíciles de evaluar.

Drogas más frecuentes utilizadas

Numerosos medicamentos se emplean actualmente en las glomerulopatías evolutivas con la finalidad de influir sobre los mecanismos patogénicos, los mediadores o la lesión glomerular, tratando de detener el proceso patológico y así mejorar la evolución natural de la enfermedad. La mayoría de los tratamientos se basan en el empleo de drogas con acciones antiinflamatorias, inmunodepresoras o inhibidoras de la coagulación. De éstas, las más empleadas son los corticosteroides, los inmunodepresores, y los anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios; todos ellos, de alto riesgo por los importantes efectos secundarios que producen.

Corticosteroides

Utilizados ampliamente en las enfermedades glomerulares a partir de la década del 50; de ellos, el más útil ha sido la prednisona, de empleo generalizado en el síndrome nefrótico, en regímenes que tienden a ser intensos, de corta duración y administrados de forma alterna, tratando de disminuir sus efectos secundarios. Sus complicaciones más frecuentes son los sangramientos digestivos, la osteoporosis, el retardo en el crecimiento, el síndrome de Cushing, las cataratas y la predisposición a infecciones.

Inmunodepresores

Muy usados en los últimos años para tratar de detener la progresión de estas enfermedades. Las más empleadas son la azathioprina y los agentes alquilantes, principalmente la ciclofosfamida y el clorambucil. Su empleo se fundamenta en detener los mecanismos inmunes presumibles en la mayoría de las glomerulopatías, y en los buenos resultados obtenidos con estos medicamentos al disminuir la agresión inmunológica en el trasplante de órganos. Entre los peligros más graves que entraña el uso de estas drogas, se encuentran: su potencialidad de desarrollar procesos malignos; de predisponer a infecciones graves; de causar depresión de la médula ósea, así como la azoospermia, que ya ha sido informada por el uso prolongado de ciclofosfamida, como hemos comprobado en siete de nuestros casos.

Anticoagulantes e inhibidores de la agregación plaquetaria

Se usan frecuentemente asociados a inmunodepresores y prednisona en glomerulonefritis proliferativas de mal pronóstico, con vistas a detener la coagulación local y el posible estímulo que la

fibrina y sus derivados producen en la proliferación.⁸ Los más empleados son la heparina o los anticoagulantes orales asociados en ocasiones a inhibidores de la actividad plaquetaria como el dipiridamol.

Influencia del tratamiento en algunas variedades de glomerulopatías primarias

A pesar de que en los últimos 20 años se han realizado innumerables investigaciones tratando de demostrar la utilidad de una serie de medicamentos en las glomerulopatías primarias, aún no podemos responder con seguridad sobre el valor de la mayoría de estas drogas, que por otra parte entrañan importantes riesgos en su aplicación.

Las dificultades al evaluar las drogas que empleamos en las glomerulopatías dependen, fundamentalmente, de que estas enfermedades evolucionan generalmente en períodos prolongados de tiempo; de que las variedades que actualmente clasificamos no son lo suficientemente homogéneas para conocer con precisión su historia natural; y de que, independientemente de algunos estudios cooperativos internacionales muy bien programados,⁷ y de algunos estudios con controles adecuados,¹¹⁻¹⁴ muchos de los informes no son lo suficientemente precisos, ya que las dosis y el tiempo de tratamiento son variables, por lo que en ocasiones los resultados son contradictorios.

Sin embargo, de la experiencia acumulada podemos extraer algunas ideas de los resultados obtenidos con los tratamientos que habitualmente estamos empleando.

Síndrome nefrótico con cambios glomerulares mínimos

En la mayoría de los trabajos se está de acuerdo en que con la prednisona empleada a dosis elevada (60 mg/m² de superficie al día o 1 mg/kg de peso por día en el adulto), durante unas 8 semanas, se logra en esta variedad la remisión completa en el 80% al 90% de los casos, lo que demuestra la utilidad de la droga.¹⁵

Sin embargo, persiste el problema de las recaídas que se presentan en alrededor del 70% de los pacientes que remiten (cuadro I).

Aunque estas recaídas, en general, responden a nuevas series de prednisona, la mitad aproximadamente las presentan con tal frecuencia que obliga a tratamientos muy prolongados con el peligro de corticotoxicidad. Es en estos pacientes con recaídas frecuentes en quienes está indicado el tratamiento con

ciclofosfamida, medicamento que ha demostrado su influencia en disminuir el número de las mismas¹⁻¹⁴ (cuadro II).

El empleo de la ciclofosfamida debe ser por períodos cortos, debido a los peligros de azoospermia definitiva que provoca su uso.

En pacientes corticorresistentes también se utilizan los agentes alquilantes, aunque sus beneficios no están bien demostrados.¹⁴

La azathioprina no ha demostrado su utilidad en el síndrome nefrótico con cambios glomerulares mínimos.¹⁴

CUADRO I
SINDROME NEFROTICO CON CAMBIOS GLOMERULARES MINIMOS RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON PREDNISONA

Referencia	No. de pacientes	Remisión completa	%	Porcentaje con recaídas
Niños				
<i>White</i> ⁷	95	93	97	93%
<i>Habib</i> ⁸	181	111	62	69%
Adultos				
<i>Cameron</i> ⁹	40	35	87	74%
Instituto de Nefrología, Habana	34	27	79	70%

CUADRO II
SINDROME NEFROTICO CON CAMBIOS GLOMERULARES MINIMOS EN PACIENTES CORTICOSENSIBLES CON RECAIDAS FRECUENTES VALORACION DE LA PREDNISONA Y DE LA CICLOFOSFAMIDA

Referencia	Prednisona		Ciclofosfamida	
	No. de pacientes	Porcentaje con recaídas	No. de pacientes	Porcentaje con recaídas
<i>Barrat</i> ¹²	10	90%	10	20%
<i>Greifer</i> ¹⁴	20	77%	27	37%
Inst. de Nefrología, Habana	7	71%	7	28%

Síndrome nefrótico con esclerosis glomerular focal

Variedad de mal pronóstico por su tendencia evolutiva a la insuficiencia renal crónica; en ella se han empleado fundamentalmente la prednisona y los inmunodepresores, utilizadas aisladas o asociadas. No se ha demostrado la utilidad de estas drogas en este tipo de glomerulopatía, pues el número de remisiones que se obtienen es muy limitado^{11 17} (cuadros III y IV), y generalmente por un período corto de tiempo, al parecer, sin influir beneficiosamente en la supervivencia final de estos pacientes.

Glomerulonefritis membranosa

Si bien existen trabajos donde se señalan resultados alagadores con el uso de corticoides o inmunodepresores en algunos pacientes afectados por esta variedad, la evolución en este grupo es muy variable, ya que se presentan remisiones espontáneas. No se ha comprobado la acción beneficiosa de ninguna de las drogas empleadas,¹¹¹¹¹ (cuadro V).

Glomerulonefritis membranoproliferativa

De mal pronóstico con tendencia evolutiva a la insuficiencia renal crónica. En este grupo la prednisona no ha de-

CUADRO III
SINDROME NEFROTICO CON ESCLEROSIS GLOMERULAR FOCAL RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON PREDNISONA

Referencia	No. de pacientes	Remisión completa	Porcentaje de remisiones
<i>Greifer</i> ^{1*}	20	0	0%
<i>Habib</i> ¹⁶	79	18	23%
<i>Cameron</i> ¹¹¹¹	15	0	0%
<i>White</i> ¹	12	2	16%
Inst. de Nefrología, Habana	20	4	20%

CUADRO IV
SINDROME NEFROTICO CON ESCLEROSIS GLOMERULAR FOCAL RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON INMUNODEPRESORES

Referencia	No. de pacientes	Remisión	Porcentaje de remisiones
<i>Cameron</i> ¹¹¹	11	2	18%
<i>White</i> ¹⁷	19	1	5%
<i>Habib</i> ¹¹¹	56	13	23%
Inst. de Nefrología, Habana	14	1	7%

CUADRO V
GROMERULONEFRITIS MEMBRANOSA
TRATAMIENTO CON EVOLUCION

Referencia	No. de pacientes	Remisión	Porcentaje de remisión
<i>Habib</i> ¹⁸	37	19	51%
<i>Baldwin</i> ¹⁹	21	9	42%
		Prednisona	
<i>Habib</i> ¹⁸	34	6	17%
<i>Laver</i> ¹¹	22	6	27%
		Inmunodepresores	
<i>Habib</i> ¹⁸	31	8	25%
<i>Laver</i> ¹¹	28	11	39%
		Anticoagulantes	
<i>Laver</i> ¹⁹	21	9	42%

CUADRO VI
GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA EVOLUCION SIN
TRATAMIENTO

Referencia	No. de pacientes	Mejorados	Porcentaje de mejorados
<i>Habib</i> ⁰	65	19	29%
<i>Cameron</i> ²¹	20	2	10%
<i>Habib</i> ²⁰	27	3	11%
		Prednisona	
<i>Cameron</i> ²¹	15	2	13%
<i>Habib</i> ²⁰	61	20	32%
		Inmunodepresores	
<i>Cameron</i> ¹	27	6	22%
<i>Kincaid-Smith</i> ²²	16	10	62%
		Anticoagulantes	
<i>Cameron</i> ²¹	2	0	0%
<i>Cade</i> ²³	10	7	70%
Inst. de Nefrología, Habana*	5	3	60%

mostrado efectos beneficiosos, al contrario, crea dificultades con el manejo de la hipertensión arterial. Los inmunodepresores, aunque se usan frecuentemente tratando de mejorar la evolución, generalmente progresiva de estos procesos, tampoco han podido demostrar su utilidad.^{20,21}

Se ha considerado que el empleo de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios asociados a inmunodepresores, y en ocasiones a prednisona, mejora su evolución;²² aunque esto no está aún comprobado, los informes existentes son en general alagadores (cuadro VI).

También se ha usado la indometacina asociada en ocasiones a la ciclofosfamida, pero sus beneficios aún no han sido bien evaluados.²⁴

Glomerulonefritis rápidamente progresiva con crecientes difusas

Entidad muy grave que lleva rápidamente a la insuficiencia renal terminal y en la que se demuestran con intensidad los fenómenos de coagulación local; se ha ensayado con marcado éxito en algunos casos el tratamiento anticoagulante asociado a inmunodepresores y corticoides, sobre todo en la fase inicial, con el que se ha logrado, en ocasiones, la mejoría y estabilización del proceso. En nuestro grupo hemos tenido 3 casos de pacientes con crecientes en más de un 70% de los glomérulos, y que bajo tratamiento se han mantenido en 2 de ellos estables por más de 3 años; y el 3ro., después de 17 meses, se presentaron estables con filtrado glomerular alrededor de 40 ml/min., pero rápidamente se le desarrolló

la insuficiencia renal terminal en los 3 meses siguientes al suspenderse el tratamiento.

Aunque los beneficios de esta terapéutica no son fáciles de evaluar, creemos como otros, que dada la gravedad del proceso debe emplearse, a pesar de los riesgos a que da lugar.²⁵

COMENTARIOS

Si bien empleamos desde hace años una variedad de drogas de alta peligrosidad en el tratamiento de las glomerulopatías primarias evolutivas, sus resultados aún no han sido bien evaluados y su utilidad en general es dudosa.

Salvo la influencia positiva de la prednisona en el síndrome nefrótico con cambios mínimos en acortar las crisis, y la utilidad de la ciclofosfamida en disminuir las recaídas, el valor de los tratamientos empleados en las otras variedades crean considerables dudas en la mayoría de los nefrólogos.^{26,27}

El empleo de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios en la glomerulonefritis proliferativa de mal pronóstico, está aún en período de evaluación aunque ofrecen interesantes perspectivas.^{3,23,25}

La inmunoterapia aún se encuentra en los comienzos de su fase experimental.

Creemos que el descubrimiento de las causas y un mejor conocimiento de la patogenia nos permitiría en un futuro próximo un tratamiento más racional de estas afecciones causantes de un alto porcentaje de las insuficiencias renales terminales en las que dializamos o trasplantamos en la actualidad.

SUMMARY

Magrans Buch, C. *Some therapeutic aspects of primary glomerulopathies.* Rev Cub Med 17: 2, 1978.

Though many drugs have been used in the treatment of primary glomerulopathies the results of their use are still uncertain as a consequence of their high toxicity. Only prednisone and cyclophosphamide are exceptions; the former is used in shortening the episodes in nephrotic syndrome with minimal changes, and the latter is used for de-

3 Mac Donald, M. K. et al. *The role of Coagulation in Renal Disease. Glomerulonephritis*, Ed. Kinkaid-

Smith, Part. II, pag. 809, Wiley, 1973.

creasing the number of relapses. The use of anticoagulants and platelet antiaggregating agents in proliferative glomerulonephritis with a poor prognosis is still under assay though encouraging results have been obtained. Immunotherapy is still under evaluation. The knowledge of the causes as well as of the pathogenesis will permit the use of a more rational treatment for such affections which lead to a high rate of end renal failure and the concurrent use of renal dialyses and transplantations.

RESUME

Magrans Buch, C. *Quelques aspects thérapeutiques dans les glomérulopathies primaires.* Rev Cub Med 17: 2, 1978.

L'auteur signale que bien que depuis longtemps une grande variété de drogues soient utilisées pour le traitement des glomérulopathies primaires évolutives, les résultats de leur utilisation sont encore douteux étant donné le haut degré de danger. Il signale que seulement la prednisone (pour diminuer les crises dans le syndrome néphrotique avec des changements minimes) et le cyclophosphamide (pour diminuer les rechutes) sont exceptés, car ce sont des drogues d'une grande utilité. Il signale que l'emploi des agents anticoagulants et antiagglutinants plaquettales dans la glomérulonephrite proliférative de mauvais pronostic, est encore à une période d'évaluation, bien qu'il offre de grandes perspectives. L'immunothérapie se trouve encore à la phase expérimentale. En conclusion il signale que déterminer les causes et connaître la pathogénèse nous permettra l'application plus rationnelle des traitements pour ces affections qui entraînent un haut pourcentage d'insuffisances rénales terminales, lesquelles demandent la réalisation des dialyses et des transplantations rénales.

BIBLIOGRAFIA

1. Merrill, J. P. Glomerulonephritis. *New England Journal of Medicine.* 290: 5, pag. 257, 6, pag. 313 y 7. pag. 374, 1974.
2. Earle, D. P. Introduction to Symposium on glomerulonephritis. *Proc 5th Int Congress Nephrol, México, 1972, 1:* pag. 37, Karger Basel, 1974.
3. Miatello, V. R. Evolution of Acute and Chronic Glomerulonephritis. *Proc 5th Int Congress Nephrol, México, 1972, 1:* pag. 50, Karger Basel, 1974.
4. Habib, R. Histologic Classification of Glomerular Lesions. *Proc 5th Int Congress Nephrol, México, 1972, 1:* pag. 37, Karger Basel, 1974.
5. Dixon, F. J. Wilson, C. B. Recent advances in Immunology of Glomerulonephritis. *Abst Symp Vith Int Congress Nephrol, Firenze, 1975, pag. 14, 1975.*
6. Fearon, D. T. et al. Pathways of Complement Activation and their relationship to allergic disease. *Abst Symp Vith Int Congress Nephrol, Firenze, 1975, pag. 77, 1975.*
7. White, R.H.R. Clinicopathological Study of Nephrotic Syndrome in Childhood. *Lancet, 1:* 7661, 1353, 1970.
9. Habib, R.; Kleinknecht, C. The Primary Nephrotic Syndrome of Childhood Classification and Clinicopathologic Study of 406 Cases. *Raport D'activité CSS No. 5, INSERM, 1971.*
10. Cameron, J. S. et al. Observations on Minimal Changes Lesión. *Glomerulonephritis, Ed. Kinkaid-Smith, Part I, pag. 263, Wiley, 1973.*
11. Greifer, I. The Therapeutic Value of Steroids in the Nephrotic Syndrome. *Transplant Proceed, VII: 1, pag. 103, 1975.*
12. Barrat, T. M.; Soothill, J. F. Controlled trial of Cyclophosphamide in Steroid-sensitive Relapsing Nephrotic Syndrome of Childhood. *Lancet II: 7671, pag. 479, 1970.*
13. Wesf, C. D. Alkylating Agent in the treatment of Nephrotic Syndrome. *Glomerulonephritis, Ed. Kinkaid-Smith, Part. I, pag. 199, Wiley, 1973.*
14. Greifer, I. The Treatment of the Nephrotic Syndrome in Children. *Proc 5th Int Congress Nephrol, México, 1972, 3; pag. 272, Karger Basel, 1974.*
15. Habib, R.; Gubler, M. C. Focal Sclerosing Glomerulonephritis. *Glomerulonephritis, Ed. Kinkaid-Smith, Part. I, pag. 263, Wiley, 1973.*
16. Cameron, J. S. et al. Focal Glomerulosclerosis. *Glomerulonephritis, Ed. Kinkaid-Smith, Part I, pag. 249, Wiley, 1973.*

17. *White, R. H. R. et al. Focal Glomerulosclerosis, in Childhood. Glomerulonephritis, Ed. Kinkaid-Smith, Part I, pag. 231, Wiley, 1973.*
18. *Flabib, R.; Kleinknecht, C. Idiopathic Extramembranous Glomerulonephritis in Children. Glomerulonephritis, Ed. Kinkaid-Smith, Part I, pag. 449, Wiley, 1973.*
19. *Laver, M. C; Kinkaid-Smith, P. The Natural History and Treatment of Membranous Glomerulonephritis. Glomerulonephritis, Ed. Kinkaid-Smith, Part I, pag. 461, Wiley, 1973.*
20. *Habib, R. et al. Idiopathic Membranoproliferative Glomerulonephritis. Glomerulonephritis, Ed. Kinkaid-Smith, Part I, pag. 491, Wiley, 1973.*
21. *Cameron, J. S. et al. Mesangiocapillary Glomerulonephritis and Persistent Hypocomplementemia. Glomerulonephritis. Ed. Kinkaid-Smith, Part I, pag. 541, Wiley, 1973.*
22. *Kinkaid-Smith, P. The Natural History and Treatment of Mesangiocapillary Glomerulonephritis. Glomerulonephritis, Ed. Kinkaid-Smith, Part I, pag. 591, Wiley, 1973.*
23. *Cade, J. R. et al. The effect of long-term high dose heparin treatment on the course of chronic proliferative glomerulonephritis. Nephron 8, pag. 67, 1971.*
24. *Michielsen, P. et al. Does anti-inflammatory drug treatment modify the natural history of proliferative glomerulonephritis. Abst of Sympos Vith Congress Nephrol, pag. 93, Firenze, 1975.*
25. *Mathew, T. H.; Kinkaid-Smith, P. Severe fibrin and crescent glomerulonephritis. Glomerulonephritis, Ed. Kinkaid-Smith, Part II, pag. 727, Wiley, 1973.*
26. *Barnet, H. L. The Natural and Treatment history of Glomerular diseases in children. What can we learn from International Cooperative Studies? A report of the International Study of kidney disease in children. Abstr Symp Vith Intern Congress Nephrol pag. 91, 1975.*
27. *Cameron, J. S. The influence of treatment on the natural history of Glomerulonephritis. Abstr Symp Vith Inter Congress Nephrol pag. 92, 1975.*