



Farmacia HOSPITALARIA

www.elsevier.es/farmhosp



CARTAS AL DIRECTOR

Tratamiento con levamisol del síndrome nefrótico infantil: a propósito de una suspensión de comercialización

Treating juvenile nephrotic syndrome with levamisol: regarding a marketing suspension

Sr. Director:

El levamisol es un medicamento utilizado como antihelmínico que posee marcadas propiedades inmunomoduladoras. El mecanismo mediante el cual ejerce su acción farmacológica no es del todo conocido; sin embargo, existe evidencia acerca de su posible efecto sobre el balance de los tipos de respuestas inmunológicas Th1 y Th2¹. Según la «hipótesis inmunofisiopatológica» del síndrome nefrótico (SN)², una respuesta anormal del sistema inmunológico provoca la secreción de un patrón determinado de citoquinas que incrementa la permeabilidad del glomérulo, lo cual desencadena un cuadro clínico de proteinuria, hipoalbuminemia, edema e hiperlipemia, característico de los pacientes con SN².

A continuación, se presenta el caso de un paciente pediátrico diagnosticado de SN corticodependiente que logró remisión tras tratamiento con levamisol.

Caso clínico

Niña de 5 años de edad que acude al servicio de urgencias con un cuadro de edemas generalizados. Como antecedentes relevantes en su historia clínica, destaca un debut de SN a los dos años de edad que ha presentado tres brotes desde su diagnóstico. En el último año se encontraba en remisión tras un ciclo de tratamiento con prednisona y ciclofosfamida.

La paciente ingresa con hipoproteinemia (proteínas totales 3,5 g/dl), proteinuria (> 3 g/l), hipercolesterolemia (637 mg/dl), hipertrigliceridemia (335 mg/dl) y creatinina (0,5 mg/dl). Su tensión arterial al ingreso era de 10/5 mmHg y su peso de 24,1 kg.

Se decide reiniciar tratamiento con prednisona a una dosis diaria de 45 mg asociada a 50 mg diarios de hidroclorotiazida.

Como complicación habitual relacionada con el SN² se produjo un cuadro infeccioso que remitió tras la administración durante diez días de amoxicilina/clavulánico (250 mg/8 h) y acetilcisteína (200 mg/8 h). Este episodio se

asoció con el bajo nivel de IgG detectado en la analítica (222 mg/dl).

Tras 11 días de ingreso, remite la proteinuria y la paciente es dada de alta. Continúa en el domicilio con 45 mg diarios de prednisona durante catorce días más y, posteriormente, se inicia una pauta de descenso con 45 mg a días alternos hasta alcanzar en cinco meses la dosis de 2,5 mg a días alternos, periodo durante el cual la paciente continuó en remisión.

Sin embargo, durante el tratamiento con esta dosis baja de prednisona, acude nuevamente a urgencias por edemas parpebrales y proteinuria detectada en el domicilio mediante una tira reactiva de orina.

El peso de la paciente era de 26,9 kg y presentaba una albuminemia de 1,8 g/dl. Fue diagnosticada de un nuevo brote de SN que se consideró corticodependiente a dosis bajas.

Se reinició tratamiento diario con 50 mg de prednisona asociado a 50 mg a días alternos de levamisol, sucralfato como protector gástrico, 50 mg diarios de hidroclorotiazida y 50 ml/12 h de albúmina al 20%.

El levamisol (Ergamisol®) es un medicamento extranjero que no posee indicación autorizada para el tratamiento del SN en el país de origen, motivo por el cual se solicitó a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) la autorización para su administración bajo el régimen de uso compasivo, previa petición del consentimiento informado de los padres de la paciente.

Catorce días después, la paciente fue dada de alta por encontrarse en remisión y se instauró una pauta inicial de reducción de prednisona de 35 mg diarios que durante siete meses fue disminuyéndose progresivamente hasta 2,5 mg a días alternos, con el compromiso de vigilar la reaparición de un posible brote.

Tres meses más tarde se suspende definitivamente la prednisona, mientras que el levamisol continuó diez meses más a una dosis de 50 mg a días alternos formando parte del tratamiento activo durante un total de año y medio. Actualmente, la paciente continúa en remisión.

Comentarios

El SN es una patología crónica en la población pediátrica cuyo tratamiento de primera línea lo constituyen los corticoides, con la prednisona como fármaco de elección. Se recomiendan dosis iniciales diarias de 2 mg/kg durante al menos cuatro semanas, periodo tras el cual, si no se observa respuesta, será tratado como SN corticorresistente³.

Sin embargo, la frecuente aparición de recurrencias obliga a seguir tratamientos prolongados que presentan numerosos efectos secundarios.

Ciclofosfamida, ciclosporina y clorambucilo constituyen alternativas a la corticoterapia en casos de SN corticodependiente y corticorresistente³ y se encuentran autorizados oficialmente por la AEMPS para su uso en esta indicación. No obstante, estos fármacos, en ocasiones, tampoco logran remisión y, dado que no están exentos de efectos secundarios, se hace necesario investigar nuevas líneas terapéuticas.

El levamisol ha demostrado eficacia en pacientes con SN³ y presenta menor incidencia de efectos secundarios que otros fármacos de mayor experiencia de uso como la ciclofosfamida³. La pauta habitual de tratamiento suele realizarse a dosis de 2,5 mg/kg en días alternos⁴.

En 2005, Janssen-Cilag notificó el cese de fabricación a nivel mundial de levamisol debido a su escasa demanda y a las alternativas terapéuticas existentes en el mercado. En el pasado mes de febrero, se comunicó que las existencias de levamisol ya se habían agotado definitivamente.

Pese a la desaparición de este fármaco, existen otras líneas terapéuticas disponibles para el abordaje farmacológico del SN como micofenolato de mofetilo, tacrolimus y rituximab que se empiezan a utilizar con cierto grado de evidencia en pacientes con SN corticorresistente en los que los medicamentos no corticosteroides no han sido eficaces o se han descartado por los marcados efectos secundarios que presentan⁵⁻⁷.

Puesto que no existen suficientes datos comparativos frente a otras alternativas con más experiencia de uso⁴ y hasta que se disponga de mayor nivel de evidencia, cada hospital debe protocolizar el tratamiento del SN y posicionar cada una de las líneas terapéuticas según su experiencia clínica, complejidad, necesidades de sus pacientes e información bibliográfica en constante actualización.

El levamisol suponía una opción terapéutica especialmente válida para pacientes con SN corticodependiente, tal y como demuestran los estudios publicados⁸ y nuestros resultados clínicos.

Teniendo en cuenta los esfuerzos realizados por las autoridades sanitarias destinados a la promoción y desarrollo de medicamentos huérfanos, es lamentable que opciones terapéuticas eficaces en la población pediátrica puedan dejar de estar disponibles al presentar poca rentabilidad económica por tratar a un escaso número de pacientes.

doi:10.1016/j.farma.2009.10.003

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Szeto CC, Gillespie KM, Mathieson PW. Levamisole induces interleukin 18 and shifts TH1/TH2 balance. *Immunology*. 2000;100:217-22.
2. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet*. 2003;362:629-39.
3. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Tratamiento no corticosteroide para el síndrome nefrótico en niños (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
4. Al-Saran K, Mirza K, Al-Ghanam G, Abdelkarim M. Experience with levamisole in frequently relapsing, steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:201-5.
5. Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levchenko EN, Nauta J, Hop WC, van der Heijden AJ. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:2013-20.
6. Gulati S, Prasad N, Sharma RK, Kumar A, Gupta A, Baburaj VP. Tacrolimus: A new therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:910-3.
7. Guignon V, Dallochio A, Baudouin V, Dehennault M, Hachon-Le Camus C, Afanetti M, et al. Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: A multicentric series of 22 cases. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:1269-79.
8. Tenbrock K, Muller-Berghaus J, Fuchshuber A, Michalk D, Querfeld U. Levamisole treatment in steroid-sensitive and steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1998;12:459-62.

S. Manrique-Rodríguez*, C. Martínez-Fernández-Llamazares y M. Sanjurjo-Sáez

Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

*Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: smanrique.hgugm@salud.madrid.org, silviamanrique@hotmail.com (S. Manrique-Rodríguez).

Gollop-Wolfgang complex en un recién nacido de madre epiléptica tratada con valproico durante el embarazo

Gollop-Wolfgang Complex in a baby born to an epileptic mother treated with valproic acid during pregnancy

Sr. Director

El síndrome de Gollop-Wolfgang complex es una anomalía muy rara y tiene como principal característica la ausencia

congénita de tibia y la bifurcación ipsilateral del fémur¹.

El manejo de la epilepsia durante el embarazo requiere el equilibrio entre el control de la madre y los riesgos que comporta el descontrol de las convulsiones, con el potencial teratogénico de los fármacos antiepilépticos (AE)².

Caso clínico

Se trata de un varón recién nacido de una madre primípara de 22 años sin malformaciones, con cariotipo normal (46 XY), que presentó malformaciones congénitas al nacer compatibles con Gollop-Wolfgang complex. En la anamnesis realizada