

# ¿Es eficaz el levamisol, como tratamiento ahorrador de esteroides, en retrasar la recaída y mantener la remisión de los pacientes con síndrome nefrótico corticosensible?

Gruppen MP, Bouts AH, Jansen-van der Weide MC, Merkus MP, Zurowska A, Maternik M, et al; all members of the Levamisole Study Group. A randomized clinical trial indicates that levamisole increases the time to relapse in children with steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2018;93:510-8.

Análisis crítico: **Mar Espino Hernández\***

Nefrología Pediátrica. Hospital 12 de Octubre. Madrid

NefroPlus 2018;10(1):36-38

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

## ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, internacional, doble ciego y placebo-control.
- Seguimiento de 1 año, con extensión a largo plazo en los pacientes que al terminar el estudio seguían en remisión con levamisol.

## ■ Asignación

- Aleatorizado.

## ■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

## ■ Ámbito

- Once centros de 6 países: Países Bajos, Bélgica, Francia, Italia, Polonia e India.

## ■ Pacientes

- Se incluyen 103 pacientes, 51 para el grupo de levamisol y 52 para el grupo de placebo. Un paciente del grupo de levamisol presenta proteinuria antes de iniciar el tratamiento y 2 no pueden continuar el estudio porque la medicación no llega a tiempo. No se pierde el seguimiento de ningún paciente. En el grupo de levamisol se retiran del estudio 4 pacientes: 1 por aumento de AST —aspartato transaminasa— (hepatitis B positivo), 1 porque no desea continuar y 2 a petición de los investigadores (aumento de creatinina y presencia de anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos

[ANCA]); en el grupo de placebo se retiran 4 pacientes: 1 por neutropenia y 3 a petición de los investigadores (1 por uso de mebendazol y 2 por pérdida del ciego en el etiquetado).

## ■ Intervención

Administración de levamisol o placebo cuando están recibiendo prednisona en una recaída y el paciente está en remisión.

## ■ Variables de resultado

### Variable principal

Tiempo en tener una recaída.

### Variable secundaria

Incidencia de necesitar prednisona por haber presentado una recaída.

## ■ Tamaño muestral

- Se basan en un metaanálisis relevante, calculando un riesgo de recaída de 0,6 (el 75% con prednisona con placebo y el 45% con prednisona con levamisol). Cuarenta y dos pacientes por cada brazo serían suficientes con una potencia del 80%, con un nivel de significación por 2 lados de 0,05. Estiman un 10-20% de pérdidas, por lo que deciden incluir 50 pacientes en cada brazo.

## ■ Promoción

No hay conflicto de intereses.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Análisis basal de los grupos

No hay diferencia entre los 2 grupos en tratamiento previo con ciclofosfamida, número de corticodependientes, tratamiento con dosis bajas de prednisona, país de origen y raza, edad de aleatorización y duración de la enfermedad.

En el análisis estratificado de edad y años de corticodependencia, no hay diferencia, pero llama la atención que los pacientes incluidos de la India tienen un menor porcentaje de corticodependencia.

\*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

Tabla 1. Variables

	Grupo I (n = 50)	Grupo II (n = 49)
<b>Variable principal</b> (tiempo hasta la recaída)	50	49
Kaplan Meyer, cociente de riesgo instantáneo ( <i>hazard ratio</i> ) 100 días	1,14; IC del 95%, 0,56-2,34; p = 0,72	
Kaplan Meyer, cociente de riesgo instantáneo final	0,22 IC del 95%, 0,11-0,43; p = 0,001	
<b>Variable secundaria</b> (necesidad de esteroides tras 1 año de tratamiento)	50	49
RR (%) (IC del 95%)	0,77 (0,61-0,97)	
RAR (%) (IC del 95%)	19,7 (3,3-36,1)	
RRR (%) (IC del 95%)	23 (3-39)	
NNT (IC del 95%)	6 (3-31)	

IC: intervalo de confianza; NNT: número que es necesario tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRR: reducción relativa del riesgo.

#### Variables (tabla 1)

#### Efectos secundarios

Se objetivan más efectos secundarios en el grupo de levamisol (29 frente a 19), pero los efectos secundarios son los mismos: tos, nasofaringitis, pirexia y neutropenia. En el grupo de levamisol se objetivan 10 efectos secundarios graves (4 neutropenias entre 500 y 1.000 neutrófilos; 1 neutropenia grave, menor de 500, que revierte al retirar el fármaco; 3 ingresos; disminución del filtrado glomerular en un paciente, y artritis ANCA positivo en otro); en el grupo del placebo se observa un caso de neutropenia entre 500 y 1.000 neutrófilos.

### CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El levamisol asociado al tratamiento con esteroides aumenta el tiempo libre de recaída en niños con síndrome nefrótico con recaídas frecuentes. El efecto secundario más frecuente fue neutropenia, que revirtió espontáneamente o tras retirada de levamisol. Dado que la neutropenia es reversible, este ensayo justifica el uso de levamisol como fármaco de primera-segunda líneas en el síndrome nefrótico con recaídas frecuentes, para prevenirlas y evitar efectos secundarios de los corticoides.

### COMENTARIOS DEL REVISOR

Este ensayo clínico, prospectivo, aleatorizado y doble ciego para comparar prednisona con placebo frente a prednisona con levamisol en pacientes con síndrome nefrótico con recaída (corticodependiente o recaedor frecuente) es intachable. Los resultados apoyan el uso del levamisol asociado a la prednisona en este grupo de pacientes.

Aunque basalmente no hay diferencias entre los 2 grupos, puede existir un factor de confusión debido a que los pacientes de la India tienen una menor incidencia de corticodependencia, lo que puede sugerir diferencias raciales/genéticas y, por otro lado, diferencias en el tratamiento, ya que los protocolos de la escuela francesa, en las recaídas, mantienen la prednisona 4 meses, lo que hace difícil definir al paciente como recaedor frecuente y, sobre todo, supone una dosis acumulativa de corticoides mayor, que podría influir en la respuesta posterior. Esto impide analizar los resultados estratificando los grupos, pero no quita validez a los resultados globales, ya que los pacientes han sido aleatorizados.

Los resultados demuestran que mantiene a los pacientes más tiempo libre de recaída una vez superados los 100 días, e incluso que, a 1 año de seguimiento, es más probable no requerir corticoides.

Lamentablemente, el tiempo de seguimiento es 1 año y, aunque hay un período de extensión de 1 año más en el que entrarían los 13 pacientes que continúan en remisión al final del estudio, a 8 no se les puede incluir, ya que son de la India y su legislación no

permite continuar con la medicación; por lo tanto, solo se incluyen 5 pacientes, de los cuáles 1 recae a los 2 meses y otro solicita salir del estudio a los 4 meses. Los 3 restantes no recaen en tratamiento con levamisol, pero el número no permite hacer un análisis de seguridad a largo plazo.

Uno de los problemas que se le achacaba al levamisol era la recaída al retirar el fármaco; esa incógnita queda por resolver en este ensayo, ya que solo se sigue a un paciente durante 6 meses una vez que se retira el levamisol. Este paciente no recae.

A pesar de todo ello, los autores contestan correctamente a la pregunta planteada y, si bien es cierto que sería muy útil conocer si, efectivamente, en el seguimiento, los pacientes recaen, el hecho de saber que hay una terapia con bajo coste y escasos efectos secundarios capaz de retrasar las recaídas y mantener la remisión es de gran importancia para el clínico.

## ■ CONCLUSIONES DEL REVISOR

Es el primer ensayo aleatorizado y doble ciego frente a placebo a largo plazo que se publica sobre el tratamiento con levamisol en niños con síndrome nefrótico corticodependiente o recaídas frecuentes. Demuestra que es capaz de mantener a los pacientes libres de recaídas más tiempo y, también, que al finalizar el tratamiento de 1 año requieren menos corticoides con escasos y no muy graves efectos adversos, y es una buena opción para estos pacientes.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Síndrome nefrótico

**Subespecialidad:** Nefrología pediátrica

**Tipo de artículo:** Tratamiento

**Palabras clave:** Levamisol. Síndrome nefrótico. Corticodependencia. Recaedor frecuente. Recaídas

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Alto

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Fuerte (Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp))

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS RECOMENDADAS

- Niaudet P. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. En: Mattoo TK, Kim MS, editors. Uptodate; 2018. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-idiopathic-nephrotic-syndrome-in-children>
- Pravitsittikul N, Willis NS, Hodson EM, Craig JC. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(10):CD002290.